

D 4

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—



⑪ 1.574.570

BREVET D'INVENTION

- ②① N° du procès verbal de dépôt 160.668 - Paris.
②② Date de dépôt 25 juillet 1968, à 16 h 34 mn.
Date de l'arrêté de délivrance 2 juin 1969.
④⑥ Date de publication de l'abrégé descriptif au
Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle. 11 juillet 1969 (n° 28).
⑤① Classification internationale C 07 d.

⑤④ **Procédé de production de composés de la classe des acides 5-benzoyl-pyrrole-alca-**
noïques.

⑦② Invention : John Robert Carson.

⑦① Déposant : Société dite : McNEIL LABORATORIES, INCORPORATED, résidant aux États-
Unis d'Amérique.

Mandataire : Cabinet Madeuf, Ingénieurs-Conseils.

③① Priorité conventionnelle :

③② ③③ ③① *Brevets déposés aux États-Unis d'Amérique le 26 juillet 1967, n° 656.074
et le 1^{er} juillet 1968, n° 741.348 au nom de John Robert Carson.*

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - PARIS (15^e)

Exemple IIAcide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique et son sel de sodium

Une suspension de 3,06 g (0,01 mole) de 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle dans 25 ml d'hydroxyde de sodium 0,5N est chauffée au reflux pendant 30 minutes. Les 2/3 environ de cette solution sont refroidis, lavés à l'éther, puis acidifiés avec de l'acide chlorhydrique dilué. Le précipité solide obtenu est recueilli par filtration, séché et recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'eau pour donner le produit, qui est l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, fondant entre 189 et 191°C. Après recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'eau le point de fusion est compris entre 188 et 190°C. L'autre tiers de la solution est refroidi au bain de glace, puis le sel de sodium jaune de l'acide est précipité et recueilli par filtration.

Analyse, sur la base de $C_{14}H_{12}ClNO_3$:	C %	H %	N %
théorie	60,54	4,36	5,05
trouvé	60,54	4,37	5,14

Exemple III

En suivant les opérations des exemples précédents, sauf qu'on emploie une quantité équivalente de chlorure de benzoyle à la place du chlorure de p-chlorobenzoyl, utilisé dans l'exemple I, on obtient les produits respectifs, à savoir le 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle et l'acide 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétique.

Exemple IV5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile

A une suspension refroidie de 9,7 g (0,07 mole) de chlorure d'aluminium dans 45 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 9 ml (0,07 mole) de chlorure de benzoyle. La solution obtenue est ajoutée goutte à goutte à une solution de 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans 30 ml de chlorure de méthylène tout en refroidissant extérieurement avec un bain de glace et de chlorure d'ammonium (température en dessous de 5°C). Après l'addition complète, on agite le mélange réactionnel à 0°C pendant 15 minutes puis on le verse dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 3N. La fraction acide est extraite trois fois avec du chlorure de méthylène. Les fractions organiques sont rassemblées et lavées successivement avec

de la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine et de l'acide chlorhydrique 3N. La solution organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est ensuite évaporé pour donner un résidu huileux qui est chromatographié sur colonne d'alumine neutre en utilisant l'hexane, le benzène et l'acétate d'éthyle comme solvants successifs. Les premières petites fractions ayant une absorption ultraviolette dans la gamme de 240 à 260 m μ contiennent le produit désiré. Ces fractions sont rassemblées, le solvant est chassé par évaporation et le résidu huileux, trituré avec du méthanol, donne le produit cristallin, à savoir le 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile fondant entre 106 et 108°C.

Exemple V

Acide 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétique

Une suspension de 2,42 g (0,11 mole) de 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile, 0,9 g (0,22 mole) d'hydroxyde de sodium, 6 ml d'eau, 0,5 ml d'éthanol, est agitée et chauffée au reflux pendant 1 heure. La solution obtenue est refroidie et extraite à l'eau et au chloroforme. La fraction aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 3N. Un solide blanc, l'acide 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétique, précipite; il est filtré et lavé avec une solution d'hexane et d'éther et fond entre 144 et 145°C.

calculé	69,13	5,33	3,75
trouvé	69,40	5,47	3,71

Exemple VI

5-(m-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile

A une solution refroidie de 16,6 g (0,12 mole) de chlorure d'aluminium dans 60 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute goutte à goutte 23 g (0,12 mole) de chlorure de m-chlorobenzoyle. La suspension obtenue est ajoutée goutte à goutte à une solution refroidie de 15 g (0,12 mole) de 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans 60 ml de 1,2-dichloroéthane. Le mélange réactionnel est agité pendant environ 20 minutes à la température ambiante puis chauffée au reflux pendant 2 minutes. La réaction est terminée en versant le mélange dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 3N. Les deux fractions obtenues sont séparées. La fraction aqueuse est lavée au chloroforme. Les fractions organiques sont rassemblées et lavées successivement avec de la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine,

D 4

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE



⑪ 1.574.570

BREVET D'INVENTION

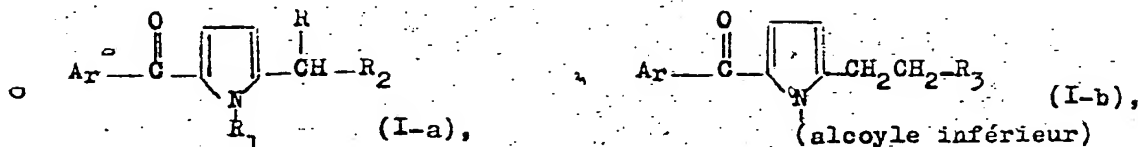
- ②① N° du procès verbal de dépôt 160.668 - Paris.
②② Date de dépôt 25 juillet 1968, à 16 h 34 mn.
Date de l'arrêté de délivrance 2 juin 1969.
④⑥ Date de publication de l'abrégé descriptif au
Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle. 11 juillet 1969 (n° 28).
⑤① Classification internationale C 07 d.
- ⑤④ **Procédé de production de composés de la classe des acides 5-benzoyl-pyrrole-alca-**
noïques.
- ⑦② Invention : John Robert Carson.
- ⑦① Déposant : Société dite : McNEIL LABORATORIES, INCORPORATED, résidant aux États-
Unis d'Amérique.

Mandataire : Cabinet Madeuf, Ingénieurs-Conseils.

- ③① Priorité conventionnelle :
- ③② ③③ ③① *Brevets déposés aux États-Unis d'Amérique le 26 juillet 1967, n° 656.074
et le 1^{er} juillet 1968, n° 741.348 au nom de John Robert Carson.*

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - PARIS (15^e)

La présente invention concerne un procédé de production de 5-aroyle-pyrroles nouveaux et, plus particulièrement, d'acides 5-benzoyl-pyrrole-alcanoïques et leurs sels, esters, nitriles, amides et amides substitués correspondants. Ces 5-aroyle-pyrroles peuvent être représentés par les formules suivantes :



dans lesquelles :

Ar représente un membre choisi dans le groupe comprenant les radicaux phényle, phényle monosubstitué et phényle polysubstitué, chaque substituant de ces phényles substitués étant un membre

choisi dans le groupe comprenant les radicaux halo, alcoyle inférieurs, alcoxy inférieurs, nitro, amino, cyano et méthylthio; Ar₁ représente un membre choisi dans le groupe comprenant les radicaux phényle, phényle monosubstitué et phényle polysubstitué, chaque substituant de ces phényles substitués étant un membre choisi

dans le groupe comprenant les radicaux halo, alcoyle inférieurs et alcoxy inférieurs; R représente un membre choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène et les radicaux alcoyle inférieurs;

R₁ représente un membre choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, les radicaux alcoyle inférieurs et le radical benzyle;

R₂ représente un membre choisi dans le groupe comprenant les radicaux CN, COOH, COO-(alcoyle inférieur), CONH₂, CONH-(alcoyle inférieur) et CON-(alcoyle inférieur)₂; et

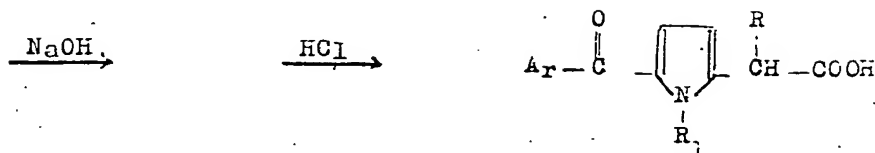
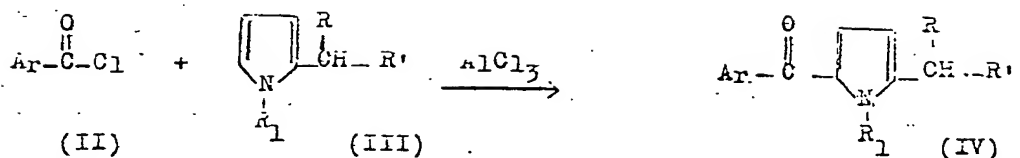
R₃ représente un membre choisi dans le groupe comprenant les radicaux COOH, COO-(alcoyle inférieur), CONH₂, CONH-(alcoyle inférieur) et CON-(alcoyle inférieur)₂; à la condition que :

- (1) lorsque Ar est un membre choisi dans le groupe comprenant les radicaux à substituant nitro et à substituant amino, R soit l'hydrogène, R₁ soit un alcoyle inférieur et R₂ soit un membre choisi dans le groupe CN, COOH et COO-(alcoyle inférieur);
- 5 (2) lorsque Ar est un membre choisi dans le groupe comprenant les radicaux cyanophényle et méthylthiophényle, R₁ soit un alcoyle inférieur et R₂ soit un membre choisi dans le groupe comprenant COOH et COO-(alcoyle inférieur), et
- 10 (3) lorsque R₁ est un hydrogène, R soit également un hydrogène.

Les sels non toxiques, acceptables du point de vue thérapeutique, de ces acides, tels qu'on les obtient à partir de bases organiques ou inorganiques appropriées, entrent également dans le cadre de l'invention.

- 15 Les expressions "alcoyle inférieur" et "alcoxy inférieur" utilisées ici peuvent désigner des hydrocarbures saturés à chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à environ 6 atomes de carbone, tels que par exemple les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, pentyle, hexyle et les alcoyles correspondants et, respectivement, les alcoxy correspondants tels que méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, etc.

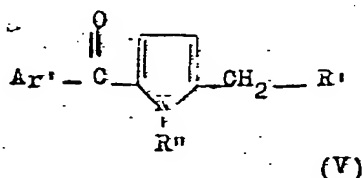
- Les composés définis ci-dessus peuvent être obtenus au moyen de plusieurs procédés de synthèse. Par exemple, les composés de formule (I-a), dans lesquels R₂ est un groupement CN ou
- 25 COO-(alcoyle inférieur), sont généralement préparés par une réaction de Friedel et Crafts entre un halogénure de benzoyle, de préférence le chlorure (II) et un dérivé d'acide pyrrole-2-acétique de formule (III) dans lequel R' est un groupement cyano ou (alcoxy inférieur)-carbonyle, en présence d'un acide de Lewis, de préférence
- 30 un halogénure métallique tel que le chlorure d'aluminium. Les solvants appropriés sont ceux qui s'emploient typiquement dans une réaction de Friedel et Crafts, par exemple le chlorure de méthylène, le 1,2-dichloroéthane, le sulfure de carbone, le nitrobenzène et les solvants analogues. Le dérivé d'acide (IV) ainsi obtenu peut
- 35 ensuite être transformé en acide carboxylique libre correspondant par une hydrolyse classique, par exemple en chauffant une solution de (IV) dans du méthanol aqueux avec un hydroxyde de métal alcalin pour former le sel de métal alcalin de l'acide, puis en acidifiant le mélange. Les réactions précédentes
- 40 peuvent être illustrées par le schéma suivant :



5

Les chlorures de benzoyle (II) sont généralement connus et peuvent être obtenus par transformation de l'acide benzoïque correspondant en la forme chlorure d'acide conformément à des opérations classiques, par exemple le mode opératoire illustré ci-après à l'exemple LXXXI.

A titre de variante, pour préparer les nitriles, les esters et les acides de formule (I-a) dans laquelle R est un alcoyle inférieur, un dérivé d'acide 5-benzoyl-pyrrole-2-acétique de formule:

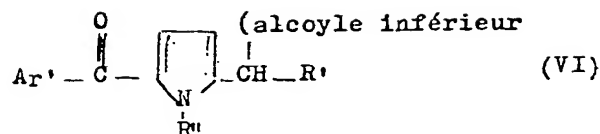


15

dans laquelle R' a la définition déjà donnée, R'' est un alcoyle inférieur ou un benzyle et Ar' est un radical phényle ou phényle substitué avec un radical halo, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou cyano, lequel dérivé d'acide (V) peut être obtenu conformément au procédé de Friedel et Crafts mentionné ci-dessus, est alcoylé conformément aux procédés d'alcoylation classiques, par exemple avec un halogénure d'alcoyle inférieur comme agent d'alcoylation en présence d'une base forte telle que l'amidure de sodium ou l'hydruure de sodium, pour donner les nitriles et esters correspondants :

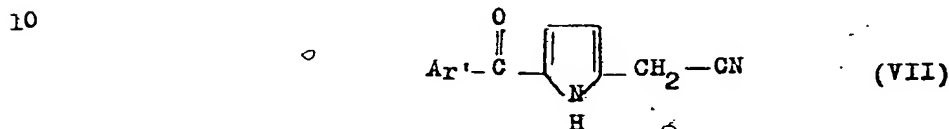
20

25



à partir desquels les acides correspondants sont obtenus par hydro-
 5 lyse classique.

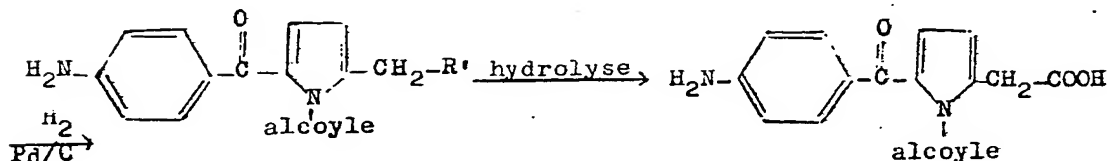
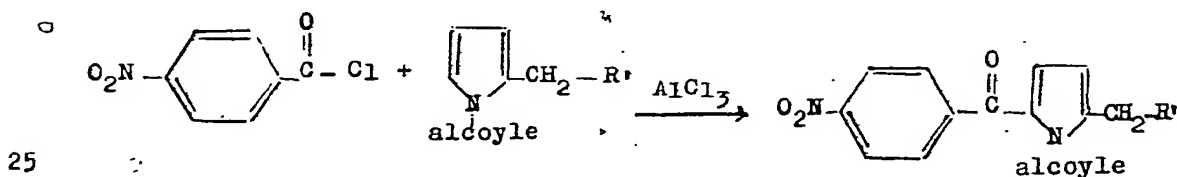
Les acétonitriles de formule (VI) dans laquelle R'' est un alcoyle inférieur sont également obtenus par N-alcoylation classique d'un 5-benzoyl-pyrrole-2-acétonitrile non substitué sur N, de formule :



suivie d'une C-alcoylation classique du N-alcoyl-5-benzoyl-pyrrole-2-acétonitrile ainsi obtenu en utilisant un halogénure d'alcoyle inférieur approprié comme agent d'alcoylation dans chaque opération.

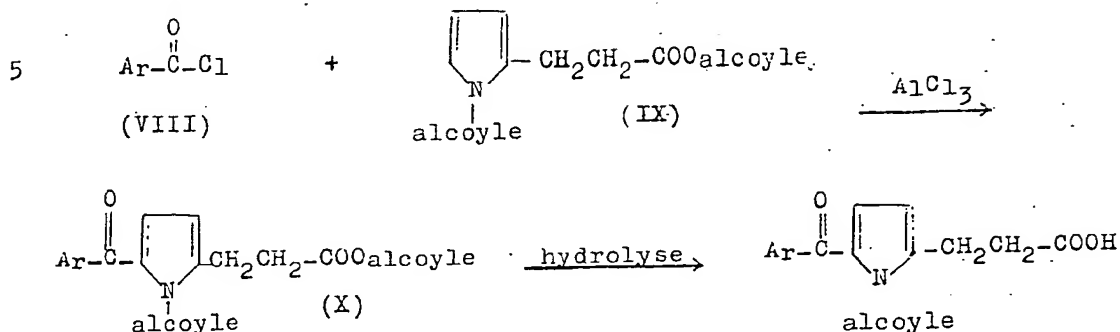
15 Après l'opération de N-alcoylation ou de C-alcoylation, les acides correspondants peuvent être obtenus par une hydrolyse classique.

Les nitriles, esters et acides de forme (I-a) dans laquelle Ar est un phényle à substituant amino, sont préparés de préférence à partir des esters ou nitriles d'acides 5-nitrobenzoyl-1-(alcoyle inférieur)-pyrrole-2-acétiques correspondants conformément au schéma de réaction donné ci-après dans lequel les dérivés para correspondants sont illustrés (R' ayant la définition déjà donnée) :



- Dans la séquence de réaction qui précède, la fonction nitro de l'ester ou nitrile d'acide 5-nitrobenzoyl-1-(alcoyle inférieur)-pyrrole-2-acétique (obtenu par le type de réaction de Friedel et Crafts déjà décrit) est soumise à une hydrogénation catalytique, par exemple avec de l'hydrogène et un catalyseur au palladium fixé sur du carbone, pour donner l'ester ou le nitrile d'acide 5-aminobenzoyl-1-(alcoyle inférieur)-pyrrole-2-acétique correspondant qui est ensuite hydrolysé à la forme d'acide libre correspondante.
- 10 L'estérification des acides de formule (I-a) avec un léger excès d'un alcool inférieur approprié donne les esters correspondants, c'est-à-dire dans lequel R_2 est un groupement COO- (alcoyle inférieur). De préférence, les esters méthyliques de formule (I-a) sont obtenus par la réaction de Friedel et Crafts déjà décrite
- 15 entre un halogénure de benzoyle (II) approprié et un pyrrole-2-acétate de méthyle (III) approprié.
- Les amides primaires de formule (I-a) sont facilement obtenus par hydrolyse partielle des nitriles correspondants de formule (I-a). La transformation de nitrile en amide est effectuée
- 20 conformément aux procédés classiques, par exemple par traitement du nitrile avec de l'hydroxyde de sodium aqueux au reflux pendant une période de temps relativement courte, c'est-à-dire une période suffisante pour l'hydrolyse partielle au stade d'amide, par opposition à l'hydrolyse complète au stade d'acide carboxylique. Les ami-
- 25 des à substituant alcoyle inférieur correspondants sont obtenus de préférence en transformant d'abord la fonction carboxylique des acides de formule (I-a) en le chlorure d'acide correspondant, par exemple par traitement de l'acide ou de son sel de métal alcalin avec le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle, puis
- 30 en faisant réagir le chlorure d'acide ainsi obtenu avec une (alcoyle inférieur)-amine ou une di-(alcoyle inférieur)-amine appropriée pour donner les N-alcoyl-amides ou les N,N-dialcoyl-amides correspondants, respectivement, de formule (I-a).
- Les composés de formule (I-b) dans laquelle R_3 est un
- 35 groupement COO- (alcoyle inférieur), de préférence le radical éthoxycarbonyl et Ar est un groupement autre que le radical aminophényle, sont préparés par une réaction de Friedel et Crafts entre un halogénure de benzoyle approprié, de préférence le chlorure (VIII) et un 1-(alcoyle inférieur)-pyrrole-2-propionate
- 40 d'alcoyle inférieur (IX). Une hydrolyse classique du 5-benzoyl-1-(alcoyle inférieur)-pyrrole-2-propionate d'alcoyle inférieur (X) ainsi obtenu donne les acides libres correspondants de formule (I-b). A leur tour, les acides peuvent être transformés en amides

correspondants de formule (I-b) conformément aux procédés classiques en utilisant l'ammoniaque, ou une alcoylamine ou dialcoylamine appropriée :

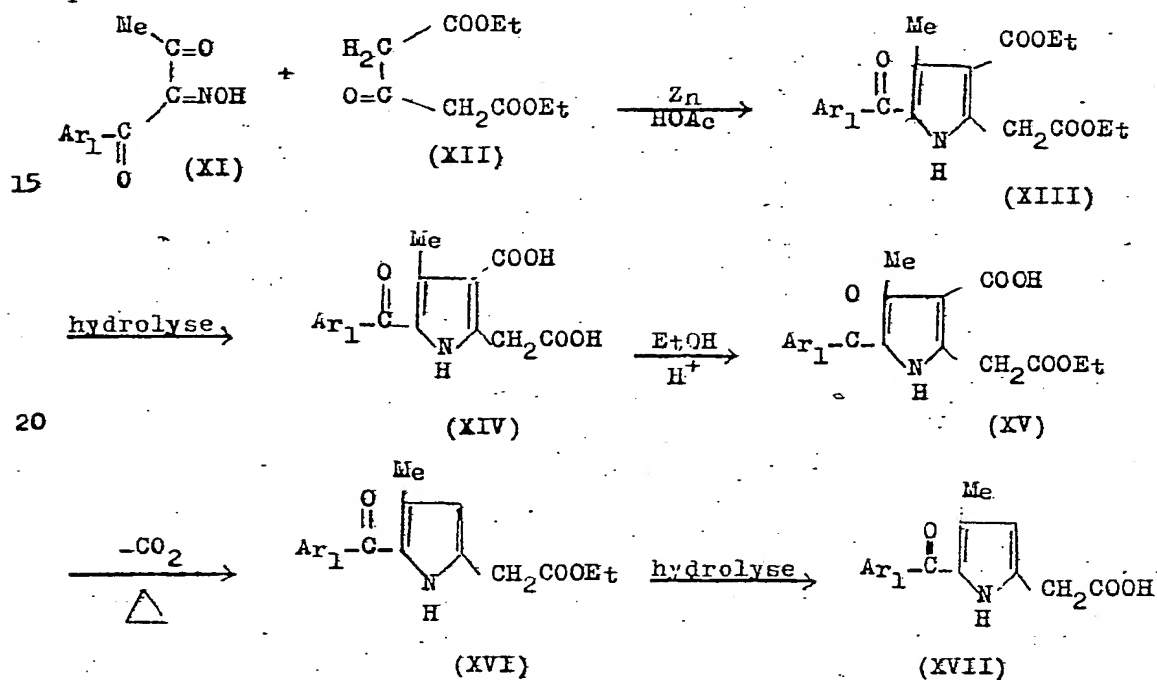


- 10 Les composés de formule (I-b) dans laquelle Ar est un aminophényle, sont obtenus de préférence à partir du 5-nitrobenzoyl-1-(alcoyle inférieur)-pyrrole-2-propionate d'alcoyle inférieur correspondant (obtenu par un type de réaction de Friedel et Crafts classique entre le chlorure de nitrobenzoyle et un
- 15 propionate d'alcoyle (IX), en transformant la fonction nitro en une fonction amino conformément au schéma de réaction déjà décrit pour les composés de formule (I-a), c'est-à-dire par une hydrogénation catalytique suivie d'une hydrolyse.

- Les propionates d'alcoyle (IX) peuvent être préparés en
- 20 traitant tout d'abord un N-alcoylpyrrole-2-carboxaldéhyde approprié avec un alcoxycarbonyl-méthylène triphénylphosphorane approprié (cf. R Jones et al., "Canad. Jour. Chem.", 18, 883, (1965), puis en hydrogénant le 2-(1-alcoyl-2-pyrrolyl)-acrylate d'alcoyle ainsi obtenu de manière à saturer la double liaison de la fonction
- 25 acrylate pour donner le propionate d'alcoyle (IX) désiré.

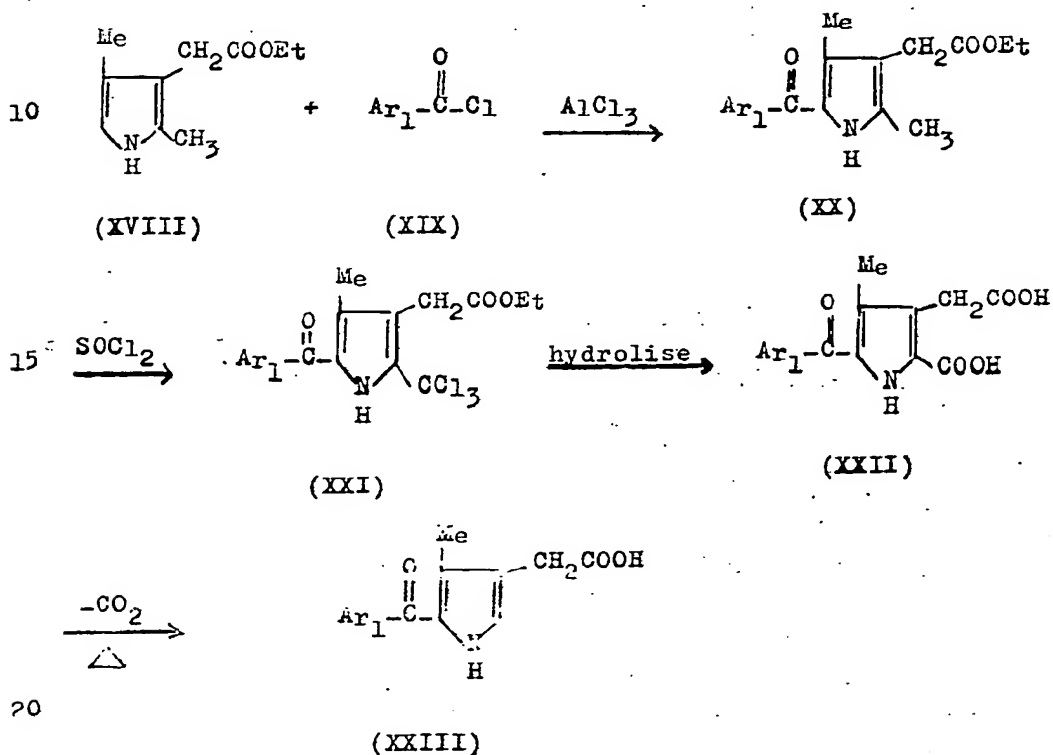
- Les composés de formule (I-c) sont préparés à partir d'une
- 1-aryl-1,2,3-dutanetrione-2-oxime (XI) appropriée et un acétonediacarboxylate de dialcoyle (XII) approprié comme matières premières. Les deux composés sont mis en contact l'un avec l'autre conformément à une synthèse du pyrrole de Knorr dans l'acide acétique
- 30 cristallisable en présence de poudre de zinc pour donner le pyrrole cyclisé, à savoir le 5-aroyle-3-alcoxycarbonyl-4-méthyl-pyrrole-2-acétate d'alcoyle (XIII). L'hydrolyse de ce dernier avec un alcali modérément concentré, par exemple l'hydroxyde de sodium aqueux
- 35 entre 25 et 50 %, donne le diacide libre (XIV) correspondant qui est ensuite partiellement réestérifié en utilisant une solution acide d'un alcool inférieur pour donner le 5-aroyle-3-carboxy-4-méthyl-pyrrole-2-acétate d'alcoyle (XV) correspondant. La décarboxylation du groupement carboxy dans la position 3 est ensuite effectuée en

chauffant ce dernier composé dans un solvant organique basique approprié tel que la quinoléine. Le 5-aroyle-4-méthylpyrrole-2-acétate d'alcoyle (XVI) obtenu est ensuite hydrolysé de la manière classique pour donner les acides libres (XVII) désirés, de formule (I-c). A leur tour, les acides peuvent être estérifiés en utilisant des alcanols inférieurs en esters d'alcoyles inférieurs correspondants de formule (I-c) ou transformés en amides correspondants de formule (I-c) conformément aux procédés classiques en utilisant l'ammoniaque, ou une alcoylamine ou dialcoylamine appropriée. La séquence de réaction précédente peut être illustrée par le schéma suivant :



Les composés de formule (I-d) sont préparés à partir de l'ester de pyrrole connu ou 2,4-diméthylpyrrole-3-acétate d'éthyle (XVIII) qui est acylé conformément à une réaction de Friedel et Crafts en utilisant un halogénure de benzoyle approprié, de préférence le chlorure (XIX) comme agent d'acylation. Le groupement méthyle en position 2 du 5-benzoyl-2,4-diméthylpyrrole-3-acétate d'éthyle (XX) ainsi obtenu est ensuite perchloré en traitant cet ester (XX) avec du chlorure de sulfuryle dans un solvant inerte tel que l'éther pour donner le 5-benzoyl-4-méthyl-2-trichlorométhylpyrrole-2-acétate (XXI) d'éthyle correspondant. L'hydrolyse de ce dernier, par exemple par chauffage au reflux dans du dioxane ou du 1,2-diméthoxyéthane aqueux pendant quelques heures,

donne le diacide ou acide 5-benzoyl-4-méthyl-2-carboxy-pyrrole-3-acétique (XXII). La fonction carboxy en position 2 est ensuite retirée par exemple par chauffage dans un solvant organique basique approprié tel que la quinoléine pour donner les acides libres (XXIII) désirés de formule (I-c). Là encore, les acides peuvent à leur tour être transformés en esters et amides correspondants de formule (I-c) de la manière classique. La séquence de réaction précédente peut être illustrée par le schéma suivant :



Les sels correspondants des acides de formules (I-a), (I-b), (I-c) et (I-d) sont faciles à obtenir par traitement de ces acides avec une quantité équivalente de base appropriée, par exemple un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux, tel que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de baryum, l'hydroxyde de calcium, etc., ou avec une base aminée organique, par exemple une (alcoyle inférieur)-amine telle que l'éthylamine, la propylamine, etc., ou d'autres amines telles que la benzylamine, la pipéridine, la pyrrolidine, etc.

Il ressort avec évidence des procédés décrits ci-dessus pour l'obtention des composés définis que beaucoup des composés de formules (I-a), (I-b), (I-c) et (I-d) sont également utiles comme intermédiaires dans la synthèse d'autres composés répondant à ces formules. Par exemple, les nitriles et esters représentés par les formules IV, V, VI et VII sont des intermédiaires utiles dans les synthèses des acides correspondants. En outre, les composés 5-nitrobenzoyle de formules (I-a) et (I-b) sont des intermédiaires utiles dans le procédé de transformation en composés 5-aminobenzoyle correspondants. En outre, les acides couverts par les formules (I-a), (I-b), (I-c) et (I-d) sont des intermédiaires utiles dans les opérations de transformation en esters, amides et sels basiques correspondants.

L'invention est illustrée par les exemples suivants, donnés à titre non limitatif :

Exemple I

5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle

A une solution de 22,0 g (0,131 mole) de N-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle et 24,5 g (0,14 mole) de chlorure de p-chlorobenzoyl dans 120 ml de bisulfure de carbone, on ajoute 35,0 g (0,262 mole) de chlorure d'aluminium anhydre en une période de 20 minutes avec refroidissement intermittent pour maintenir la température à 25°C. Le mélange est agité pendant 20 minutes supplémentaires. Le bisulfure de carbone utilisé comme solvant est ensuite séparé par décantation et jeté. Le résidu rouge gommeux est lavé à l'hexane et l'acide chlorhydrique dilué et on ajoute de la glace au mélange. Le mélange est extrait à l'éther. La solution dans l'éther est agitée par secousses avec une solution aqueuse de diméthylaminopropylamine et lavée avec de l'acide chlorhydrique dilué, puis de l'eau salée. La solution est séchée sur du sulfate de magnésium et traitée au charbon. Après élimination du charbon, le solvant est évaporé sous vide en laissant comme résidu une huile rouge partiellement cristalline. Cette matière est extraite avec 3 portions de 500 ml de pentane bouillant. Les extraits de pentane rassemblés sont évaporés sous vide et le résidu est cristallisé dans 60 ml de méthanol froid. Le solide obtenu est recueilli et lavé avec du méthanol froid; on obtient environ 6,3 g de solide blanc cristallin, à savoir le 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle fondant entre 74 et 76°C. La recristallisation dans le méthylcyclohexane élève le point de fusion entre 78 et 80°C.

Exemple IIAcide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique et son sel de sodium

Une suspension de 3,06 g (0,01 mole) de 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle dans 25 ml d'hydroxyde de sodium 0,5N est chauffée au reflux pendant 30 minutes. Les 2/3 environ de cette solution sont refroidis, lavés à l'éther, puis acidifiés avec de l'acide chlorhydrique dilué. Le précipité solide obtenu est recueilli par filtration, séché et recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'eau pour donner le produit, qui est l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, fondant entre 189 et 191°C. Après recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'eau le point de fusion est compris entre 188 et 190°C. L'autre tiers de la solution est refroidi au bain de glace, puis le sel de sodium jaune de l'acide est précipité et recueilli par filtration.

Analyse, sur la base de $C_{14}H_{12}ClNO_3$:	C %	H %	N %
théorie	60,54	4,36	5,05
trouvé	60,54	4,37	5,14

Exemple III

En suivant les opérations des exemples précédents, sauf qu'on emploie une quantité équivalente de chlorure de benzoyle à la place du chlorure de p-chlorobenzoyle, utilisé dans l'exemple I, on obtient les produits respectifs, à savoir le 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle et l'acide 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétique.

Exemple IV5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile

A une suspension refroidie de 9,7 g (0,07 mole) de chlorure d'aluminium dans 45 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 9 ml (0,07 mole) de chlorure de benzoyle. La solution obtenue est ajoutée goutte à goutte à une solution de 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans 30 ml de chlorure de méthylène tout en refroidissant extérieurement avec un bain de glace et de chlorure d'ammonium (température en dessous de 5°C). Après l'addition complète, on agite le mélange réactionnel à 0°C pendant 15 minutes puis on le verse dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 3N. La fraction acide est extraite trois fois avec du chlorure de méthylène. Les fractions organiques sont rassemblées et lavées successivement avec

de la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine et de l'acide chlorhydrique 3N. La solution organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est ensuite évaporé pour donner un résidu huileux qui est chromatographié sur colonne d'alumine neutre en utilisant l'hexane, le benzène et l'acétate d'éthyle comme solvants successifs. Les premières petites fractions ayant une absorption ultraviolette dans la gamme de 240 à 260 m μ contiennent le produit désiré. Ces fractions sont rassemblées, le solvant est chassé par évaporation et le résidu huileux, trituré avec du méthanol, donne le produit cristallin, à savoir le 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile fondant entre 106 et 108°C.

Exemple V

Acide 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétique

Une suspension de 2,42 g (0,11 mole) de 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile, 0,9 g (0,22 mole) d'hydroxyde de sodium, 6 ml d'eau, 0,5 ml d'éthanol, est agitée et chauffée au reflux pendant 1 heure. La solution obtenue est refroidie et extraite à l'eau et au chloroforme. La fraction aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 3N. Un solide blanc, l'acide 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétique, précipite; il est filtré et lavé avec une solution d'hexane et d'éther et fond entre 144 et 145°C.

	calculé	trouvé
C, %	69,12	69,45
H, %	3,35	3,47
N, %	3,77	3,11

Exemple VI

5-(m-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile

A une solution refroidie de 16,6 g (0,12 mole) de chlorure d'aluminium dans 60 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute goutte à goutte 23 g (0,12 mole) de chlorure de m-chlorobenzoyle. La suspension obtenue est ajoutée goutte à goutte à une solution refroidie de 15 g (0,12 mole) de 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans 60 ml de 1,2-dichloroéthane. Le mélange réactionnel est agité pendant environ 30 minutes à la température ambiante puis chauffée au reflux pendant 2 minutes. La réaction est terminée en versant le mélange dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 3N. Les deux fractions obtenues sont séparées. La fraction aqueuse est lavée au chloroforme. Les fractions organiques sont rassemblées et lavées successivement avec de la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine,

de l'acide chlorhydrique 3N et une solution saturée de chlorure de sodium. La fraction organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est trituré avec du méthanol froid pour donner un précipité du produit désiré et est séparé par filtration et mis de côté. Le filtrat méthanolique est concentré sous vide et le résidu huileux restant est chromatographié sur une colonne garnie d'alumine neutre en utilisant l'hexane, le benzène et l'éther comme solvants successifs. Environ 2,5 g du produit désiré sont isolés par évaporation des premières fractions (éther) en petite quantité contenant le produit. Les solides sont rassemblés et recristallisés dans le méthanol pour donner environ 3,6 g de 5-(m-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile fondant entre 122 et 127°C.

Analyse, sur la base de $C_{14}H_{11}ClN_2O$:		N %
théorie		10,83
trouvé		10,52

Exemple VII

Acide 5(m-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique

Un mélange de 2,8 g (0,01 mole) de 5-(m-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile, 22 ml de solution d'hydroxyde de sodium 1N et 5 ml d'éthanol, est agité au reflux pendant 15 heures. Une certaine partie de l'éthanol est évaporée. La solution restante est versée dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué. On obtient un précipité solide blanc d'acide 5-(m-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique qui est recristallisé deux fois dans le mélange de méthanol et d'eau et fond à 165°C.

Analyse, sur la base de $C_{14}H_{12}ClNO_3$		C %	H %	N %
théorie		60,54	4,36	5,05
trouvé		60,61	4,40	4,87

Exemple VIII

A - Le processus de l'exemple VI est répété à la différence qu'une quantité équivalente de chlorure de p-bromobenzoyl et de chlorure de p-fluorobenzoyl est utilisée à la place du chlorure de m-chlorobenzoyl employé dans cet exemple, pour donner, comme produits respectifs, le 5-(p-bromobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile fondant entre 139 et 141°C et le 5-(p-fluorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile fondant entre 134 et 136°C.

B - En suivant le processus de l'exemple VII, mais en utili-

sant une quantité équivalente des acétonitriles précédents à la place du 5-(m-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile utilisé dans cet exemple, on obtient comme acides respectifs l'acide 5-(p-bromobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique fondant à 188°C et l'acide 5-(p-fluorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique fondant entre 164 et 165°C.

Exemple IX

5-(o-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile

A une suspension refroidie de 14 g (0,105 mole) de chlorure d'aluminium dans 45 ml de dichloroéthane, on ajoute goutte à goutte 18,5 g (0,105 mole) de chlorure d'o-chlorobenzoyle. La solution obtenue est ajoutée goutte à goutte à une solution refroidie (0°C) de 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans 45 ml de dichloroéthane en maintenant la température à environ 10°C. Le mélange est agité à la température ambiante pendant environ 20 minutes puis chauffé au reflux pendant 3 minutes. Il est versé dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 3N et les deux phases obtenues sont séparées. La fraction aqueuse est extraite deux fois au chloroforme. Les fractions organiques sont rassemblées et lavées 2 fois avec de la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine, une fois avec de l'acide chlorhydrique 3N et une fois avec une solution de chlorure de sodium saturée. La fraction organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue est chromatographiée sur une colonne d'alumine neutre en utilisant le benzène et l'éther comme solvants successifs. Les premières fractions chargées de composé contiennent le produit désiré. Le solvant est évaporé et l'huile obtenue cristallise par traitement au méthanol. Le produit solide, ou 5-(o-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile, est purifié par recristallisation dans une solution de benzène et de cyclohexane et fond entre 80 et 85°C.

Exemple X

Acide 5-(o-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique

Une solution de 2,4 g (0,009 mole) de 5-(o-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile, 18 ml d'hydroxyde de sodium 1N et 18 ml d'éthanol à 95 %, est agitée et chauffée au reflux pendant 7 heures. L'éthanol est chassé par évaporation et le résidu solide restant est dissous dans l'eau et lavé au chloroforme. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 3N. Une huile précipite et cristallise par frottement. Le solide est filtré et lavé à l'eau et à l'hexane. Le solide est purifié par recristal-

lisation dans un mélange de méthanol et d'eau et de nouveau dans un mélange d'éther et d'hexane; il fond entre 140 et 141°C.

Analyse, sur la base de $C_{14}H_{12}ClNO_3$		C %	H %	N %
	théorie	60,54	4,36	5,05
5	trouvé	60,55	4,43	4,91

Exemple XI

5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile

A une suspension de 16,6 g (0,125 mole) de chlorure d'aluminium dans 60 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 26,2 g (0,125 mole) de chlorure de 2',4'-dichlorobenzoyl. La solution obtenue est ajoutée lentement à une solution de 15 g (0,125 mole) de 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans 60 ml de 1,2-dichloroéthane tout en refroidissant extérieurement au bain de glace. Une fois l'addition terminée, le mélange est agité pendant 40 minutes à la température ambiante puis on chauffe au reflux pendant 3 minutes. On verse ensuite la solution dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué. La phase organique est séparée et lavée successivement avec de la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine, de l'acide chlorhydrique 3N et une solution de chlorure de sodium saturée. On sèche ensuite sur du sulfate de magnésium puis on évapore le solvant. Le résidu huileux rouge obtenu est chromatographié sur une colonne garnie d'alumine neutre et élué avec du benzène et de l'éther. Les premières fractions chargées de composé donnent par évaporation un solide blanc, le 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile, qui est purifié par recristallisation dans le méthanol et fond entre 129 et 130°C.

Analyse, sur la base de $C_{14}H_{10}Cl_2N_2O$:		N %
	théorie	9,56
	trouvé	9,51

Exemple XII

Acide 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique

Une solution de 4,3 g (0,015 mole) de 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans 30 ml d'hydroxyde de sodium 1N et 30 ml d'éthanol à 95 % est chauffée au reflux pendant une nuit. La solution est concentrée et versée dans de l'acide chlorhydrique dilué. On obtient un précipité solide blanc d'acide 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique qui est recristallisé dans l'isopropanol et le méthanol et fond entre 165 et 166°C.

Analyse, sur la base de $C_{14}H_{11}Cl_2NO_3$:		C %	H %	N %
théorie		53,86	3,55	4,68
trouvé		53,97	3,66	4,69

Exemple XIII5-(p-toluoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile

A une suspension refroidie de 26,6 g (0,2 mole) de chlorure d'aluminium dans 80 ml de dichloroéthane, on ajoute goutte à goutte 30,8 g (0,2 mole) de chlorure de p-toluyle. La solution obtenue est ajoutée goutte à goutte à une solution de 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans 80 ml de dichloroéthane, refroidie extérieurement au bain de glace. Après l'addition, la solution obtenue est agitée à la température ambiante pendant 20 minutes puis chauffée au reflux pendant 3 minutes. La solution est versée dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué. Les fractions organique et aqueuse sont séparées. La fraction aqueuse est extraite une fois avec du chloroforme. Les fractions organiques sont rassemblées et lavées successivement avec de la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine, de l'acide chlorhydrique dilué, une solution saturée de bicarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium. La fraction organique est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est ensuite séché par évaporation. Par trituration du résidu avec le méthanol, un solide cristallise, à savoir le 5-(p-toluoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile, qui est séparé par filtration et purifié par recristallisation dans le benzène. Un supplément de produit est isolé des liqueurs-mères qui sont rassemblées, concentrées sous vide, et le résidu huileux obtenu est chromatographié sur colonne d'alumine neutre en utilisant l'hexane, le benzène et l'éther comme solvants successifs. Le produit est isolé en concentrant sous vide les premières fractions contenant le composé principal (10 % d'éther dans le benzène). Les solides sont rassemblés et recristallisés dans le méthanol puis dans un mélange de benzène et d'hexane et fondent entre 102 et 105°C.

Exemple XIV35 Acide 5-(p-toluoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique

Une solution de 3,67 g (0,015 mole) de 5-(p-toluoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile, 24 ml d'hydroxyde de sodium 1N et 50 ml d'éthanol à 95 % est agitée et chauffée au reflux pendant 24 heures. La solution obtenue est versée dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué. On obtient un précipité

solide blanc qui est extrait dans l'éther. La phase d'éther est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé et on obtient un solide blanc, l'acide 5-(p-toluoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique qui est recristallisé deux fois dans l'isopropanol et fond entre 155 et 157°C.

Exemple XV

A - En répétant le procédé de l'exemple XI, sauf qu'on utilise une quantité équivalente de chlorure d'o-toluoyle, de chlorure de m-toluoyle, de chlorure de p-éthylbenzoyle et de chlorure de 3,4-diméthylbenzoyle au lieu du chlorure de 2,4-dichlorobenzoyle utilisé dans cet exemple, on obtient comme produits respectifs les dérivés 5-(o-toluoyle), 5-(m-toluoyle), 5-(p-éthylbenzoyle) et 5-(3',4'-diméthylbenzoyle) du 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile.

B - Le procédé de l'exemple XII est répété en utilisant une quantité équivalente de chacun des acétonitriles précédents à la place du 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile utilisé dans cet exemple, pour donner comme produits respectifs les dérivés 5-(o-toluoyle), 5-(m-toluoyle), 5-(p-éthylbenzoyle) et 5-(3',4'-diméthylbenzoyle) de l'acide 1-méthylpyrrole-2-acétique.

Exemple XVI

5-(p-anisoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle

Une solution de 17,0 g (0,1 mole) de chlorure de p-anisoyle et 13,3 g (0,1 mole) de chlorure d'aluminium dans 200 ml de chlorure de méthylène est ajoutée en 5 minutes à une solution de 1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle dans 100 ml de chlorure de méthylène à la température du bain de glace. Le mélange est agité pendant 25 minutes et versé dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est lavée avec du chlorure de méthylène. Les solutions organiques rassemblées sont lavées successivement avec une solution de diméthylamino-propylamine, d'acide chlorhydrique dilué et de chlorure de sodium, puis séchées sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé sous vide pour donner un résidu huileux foncé qui est cristallisé dans 40 ml de méthanol froid. Le solide est recueilli par filtration, lavé avec du méthanol froid et recristallisé dans du méthanol pour donner le 5-(p-anisoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle en cristaux blancs fondant entre 104 et 105°C.

Exemple XVIIAcide 5-(p-anisoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique

Une solution de 3,00 g (0,0105 mole) de 5-(p-anisoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle dans 12 ml (0,012 mole) de solution d'hydroxyde de sodium 1N et 5 ml d'éthanol à 95 % est chauffée au reflux pendant 30 minutes. La solution est diluée avec de l'eau et l'éthanol est évaporé sous vide. La solution est filtrée et le filtrat est acidifié avec de l'acide chlorhydrique dilué. Le solide précipité est recueilli par filtration, séché et recristallisé dans un mélange de méthanol et d'eau pour donner environ 2,4 g (rendement 87 %) d'acide 5-(p-anisoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique de couleur blanche fondant entre 170 et 171°C.

Analyse, sur la base de $C_{15}H_{15}NO_4$	C %	H %	N %
/ théorie	65,92	5,53	5,13
trouvé	66,01	5,62	5,12

Exemple XVIII

En répétant les opérations des exemples XVI et XVII successivement, sauf qu'une quantité équivalente de chlorure de m-anisoyl et de chlorure de p-éthoxybenzoyl est initialement employée à la place du chlorure de p-anisoyl, on obtient comme esters les dérivés de 5-(m-anisoyl) et 5-(p-éthoxybenzoyl) de 1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle correspondants, et comme acides, les dérivés de 5-(m-anisoyl) et de 5-(p-éthoxybenzoyl) d'acide 2-méthylpyrrole-2-acétique correspondants, respectivement.

Exemple XIX5-(3'-chloro-p-toluoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile

21,4 g (0,114 mole) de chlorure de 3-chloro-4-méthylbenzoyl sont ajoutés à une suspension de 15,2 g (0,114 mole) de chlorure d'aluminium dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane. La solution obtenue est ajoutée goutte à goutte à une solution refroidie de 13,7 g (0,114 mole) de 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane. Une fois l'addition terminée, le mélange est agité pendant 10 minutes à la température ambiante puis chauffé au reflux pendant 3 minutes. Il est versé dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué. La phase organique est séparée et lavée successivement avec de la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine, de l'acide chlorhydrique 3N et une solution saturée de chlorure de sodium. Elle est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est chassé par évaporation. Un solide blanc,

le 5-(3'-chloro-p-toluoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile, précipite du résidu huileux obtenu par trituration avec du méthanol et est purifié par recristallisation dans le méthanol; son point de fusion est de 116 à 118°C.

5	Anglyse, sur la base de $C_{15}H_{13}ClNO_2$:	N %
	théorie	10,26
	trouvé	10,38

Exemple XX

Acide 5-(3'-chloro-p-toluoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique

- 10 Une solution de 3,5 g (0,0013 mole) de 5-(3'-chloro-p-toluoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans 18 ml d'éthanol à 95 % et 20 ml d'hydroxyde de sodium 1N est chauffée au reflux pendant une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et versé dans de l'acide chlorhydrique dilué. Le précipité blanc obtenu, à
- 15 savoir l'acide 5-(3'-chloro-p-toluoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, est séparé par filtration et purifié par recristallisation une fois dans l'isopropanol; il fond entre 176 et 178°C.

Exemple XXI

- En répétant les opérations de Friedel et Crafts de
- 20 l'exemple XVI avec une quantité équivalente d'un chlorure de benzoyle à substitution appropriée, on obtient les dérivés 5-aroyle du 1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle suivants :
- 5-(3',4'-diméthoxybenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle;
 5-(3',5'-dinitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle;
 25 5-(3'-bromo-4'-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle;
 5-(2',3',5'-tribromobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle et
 5-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle.

Exemple XXII

- La transformation d'une fonction ester d'acide acétique
- 30 en une fonction acide acétique conformément au procédé d'hydrolyse de l'exemple XVII est répétée avec une quantité équivalente de chacun des pyrrole-acétates obtenus à l'exemple XXI pour donner, comme produits respectifs, les acides 5-aroyle-1-méthylpyrrole-2-acétiques correspondants.

35

Exemple XXIII

5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile

Une solution de 46,4 g (0,25 mole) de chlorure de p-nitrobenzoyle dans 100 ml de 1,2-dichloroéthane est ajoutée par

- portions à une suspension de 32,2 g (0,25 mole) de chlorure d'aluminium dans 100 ml de 1,2-dichloroéthane. Ce mélange est ajouté goutte à goutte à une solution refroidie de 30,0 g (0,25 mole) de 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans 100 ml de 1,2-dichloro-
- 5 éthane. Une fois l'addition terminée, le mélange est agité pendant 20 minutes à la température ambiante puis chauffé au reflux pendant 4 minutes. Il est versé dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 3N. La phase organique est séparée et lavée successivement avec de la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine, de l'acide
- 10 chlorhydrique 3N et une solution saturée de chlorure de sodium. Elle est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu semi-solide obtenu est trituré avec du méthanol froid dans lequel le produit, à savoir le 5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile, cristallise. Il est
- 15 séparé par filtration et purifié par recristallisation dans l'acétone et fond entre 167 et 169°C.

Exemple XXIV

5-(p-aminobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile

- Une solution de 7 g (0,026 mole) de 5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans 450 ml d'acétate d'éthyle contenant 1 g de catalyseur au palladium fixé sur du carbone est hydro-
- 20 gène dans un agitateur à secousses de Parr sous une pression d'hydrogène de 3,08 kg/cm² jusqu'à ce que la quantité théorique d'hydrogène soit consommée. Le catalyseur est séparé par filtration
- 25 et le solvant est évaporé sous vide. On obtient environ 6,0 g (rendement 97 %) de solide jaune ou 5-(p-aminobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile fondant entre 137 et 142°C.

Exemple XXV

Acide 5-(p-aminobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique

- 30 Une suspension de 6,0 g (0,025 mole) de 5-(p-aminobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile, 25 ml d'éthanol à 95 % et 25 ml d'hydroxyde de sodium 1N, est chauffée au reflux pendant une nuit. L'éthanol est ensuite évaporé sous vide et la suspension restante est versée dans de la glace acidifiée avec de l'acide
- 35 chlorhydrique dilué à un pH de 5. Le solide obtenu est réparti entre une solution de bicarbonate de sodium et du chloroforme. Les substances insolubles sont séparées par filtration du mélange de deux phases. La phase de bicarbonate de sodium est séparée et acidifiée lentement avec de l'acide chlorhydrique dilué. Des solides
- 40 précipitent à divers pH et sont séparés par filtration. Le produit désiré, à savoir l'acide 5-(p-aminobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-

acétique, précipite à pH 3 et fond entre 173 et 175°C.

Exemple XXVI

5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle

Une solution de 5,5 g (0,03 mole) de chlorure de p-nitrobenzoyl, dans 60 ml de chlorure de méthylène, est ajoutée à une suspension de 3,9 g (0,03 mole) de chlorure d'aluminium dans 20 ml de chlorure de méthylène. La suspension obtenue est ajoutée goutte à goutte à une solution refroidie (-15°C) de 1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle dans 50 ml de chlorure de méthylène. La solution est agitée pendant 15 minutes à -10°C et à la température ambiante pendant 15 minutes. Le mélange réactionnel est versé dans un mélange de glace et d'acide chlorhydrique dilué. La phase organique est séparée et lavée successivement avec de la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine, de l'acide chlorhydrique 3N et une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous vide. Un solide, le 5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle, cristallise dans le résidu huileux restant qui est isolé par recristallisation dans le méthanol et fond entre 103 et 106°C.

Exemple XXVII

Acide 5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique

Une solution de 3,2 g (0,01 mole) de 5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle et 25 ml d'éthanol est chauffée au reflux. On lui ajoute goutte à goutte 10 ml de solution d'hydroxyde de sodium 1N. Une fois l'addition terminée, l'éthanol est évaporé et le résidu est acidifié avec de l'acide chlorhydrique dilué. Le solide obtenu, l'acide 5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, est séparé par filtration et purifié par recristallisation dans l'éthanol et fond entre 192 et 195°C.

Exemple XXVIII

5-(p-cyanobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle

Une solution de 5,0 g (0,03 mole) de chlorure de p-cyanobenzoyl dans 60 ml de chlorure de méthylène est ajoutée à une suspension de 40 g de chlorure d'aluminium dans 30 ml de chlorure de méthylène. Le mélange obtenu est ajouté goutte à goutte à une solution refroidie de 5,0 g (0,03 mole) de 1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle dans 15 ml de chlorure de méthylène. Le mélange obtenu est agité à la température ambiante pendant 20 minutes, puis versé dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué.

BAD ORIGINAL

- La phase organique est séparée, lavée successivement avec de la N,N-diméthylaminopropylamine, de l'acide chlorhydrique 3N et de l'eau salée, et séché sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé sous vide. Le solide obtenu, qui se sépare
- 5 du résidu huileux au repos, est recristallisé dans le méthanol pour donner le 5-(p-cyanobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle pur, fond entre 117 et 120°C.

Exemple XXIX

Acide 5-(p-cyanobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique

- 10 Une solution de 0,5 g (0,0017 mole) de 5-(p-cyanobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle dans 3 ml d'éthanol est amenée à la température de reflux et on ajoute goutte à goutte 1,7 ml de solution d'hydroxyde de sodium 1N. Le mélange est chauffé au reflux pendant 3 minutes et l'éthanol est ensuite évaporé sous vide.
- 15 Le résidu est dilué avec de l'eau et acidifié avec de l'acide chlorhydrique dilué. Un précipité blanc solide d'acide 5-(p-cyanobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique est recueilli par filtration, séché et fond entre 196 et 198°C.

Exemple XXX

- 20 5-(p-méthylthiobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle

Ce composé est obtenu en répétant l'opération de l'exemple XVI excepté qu'une quantité équivalente de chlorure de p-méthylthiobenzoyle est utilisée à la place du chlorure de p-anisoyle employé dans cet exemple.

25

Exemple XXXI

Acide 5-(p-méthylthiobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique

Cet acide est obtenu en répétant l'hydrolyse de l'exemple XVII excepté que cette hydrolyse est conduite sur une quantité équivalente de l'ester obtenu à l'exemple XXX.

30

Exemple XXXII

5-(p-chlorobenzoyl)- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle

- Une solution de 6,68 g (0,0219 mole) de 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle dans 50 ml d'éther est ajoutée à une solution de 0,94 g (0,024 mole) d'amidure de sodium dans environ 150 ml d'ammoniac liquide à -33°C. On laisse le mélange
- 35 au reflux pendant 15 minutes et on ajoute 3,10 g (0,0219 mole) d'iodure de méthyle. Le mélange est agité pendant 1 heure; ensuite, on chasse l'ammoniac par ébullition. On ajoute de l'éther et

suffisamment de chlorure d'ammonium pour neutraliser tout anion. Le mélange est versé dans de l'acide chlorhydrique dilué et la solution est séparée et lavée avec une solution de bisulfite de sodium, une solution de bicarbonate de sodium et de l'eau salée.

- 5 Il est versé sur du sulfate de magnésium anhydre et évaporé pour donner 6,8 g d'un résidu huileux qui cristallise au repos. Le solide est recristallisé successivement dans le cyclohexane et le méthanol pour donner un solide blanc cristallin, à savoir le 5-(p-chlorobenzoyl)- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle fondant entre
10 67 et 68°C.

Exemple XXXIII

Acide 5-(p-chlorobenzoyl)- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique

- Une solution de 4,05 g (0,0126 mole) de 5-(p-chlorobenzoyl)- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle, 15 ml de solution d'hydroxyde de sodium 1N et 2 ml d'éthanol est chauffée au reflux pendant 30 minutes. La solution est refroidie, diluée avec de l'eau et filtrée. Le filtrat est acidifié avec de l'acide chlorhydrique dilué. Le solide précipité est recueilli et recristallisé dans un mélange de méthanol et d'eau pour donner un solide
20 cristallin blanc, l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique fondant entre 135 et 136°C.

Analyse, sur la base de	$C_{15}H_{14}ClNO_3$	C %	H %	N %
théorie		61,76	4,83	4,82
trouvé		61,68	4,86	4,89

25

Exemple XXXIV

5-(p-chlorobenzoyl)- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile

- A une suspension d'hydruure de sodium (12,2 g d'hydruure de sodium à 50 % en poids/poids dans de l'huile minérale) dans le 1,2-diméthoxyéthane, on ajoute du 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile (62,6 g, 0,24 mole) dans le 1,2-diméthoxyéthane en une période de 0,5 heure à la température ambiante. Une fois l'addition terminée, le mélange est agité pendant 1 heure puis on ajoute 35 g (0,25 mole) d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures supplémentaires, concentré
35 sous pression réduite, dilué avec de l'eau et extrait au chloroforme. Après séchage, le chloroforme est éliminé en laissant un résidu solide brun qui est trituré avec du méthanol froid pour donner des cristaux jaunes de 5-(p-chlorobenzoyl)- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile fondant entre 145 et 148°C. Deux
40 recristallisations dans le méthanol élèvent le point de fusion

entre 151,5 et 152,5°C.

Exemple XXXV

Acide 5-(p-chlorobenzoyl)- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique

- Un échantillon de 27,1 g (0,1 mole) de 5-(p-chlorobenzoyl)-
5 α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile est hydrolysé par chauffage
au reflux pendant 16 heures avec 8 g (0,2 mole) d'hydroxyde de
sodium dans 350 ml d'éthanol aqueux. Par concentration sous vide,
le sel de sodium se sépare et est isolé par filtration puis dissous
dans l'eau. Après acidification avec de l'acide chlorhydrique
10 dilué, l'acide correspondant, c'est-à-dire l'acide 5-(p-chloroben-
zoyl)- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique, précipite. Les filtrats
basiques initiaux sont également acidifiés, extraits au chloro-
forme et concentrés. Le solide résiduel est réuni avec le solide
précédent et recristallisé dans un mélange de méthanol et d'eau
15 pour donner le produit pur, à savoir l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)- α -
méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique fondant entre 139 et 141°C.

Exemple XXXVI

Acide 5-(p-chlorobenzoyl)- α -éthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique

- Une solution de 6,5 g (0,021 mole) de 5-(p-chlorobenzoyl)-
20 1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle dans 60 ml d'éther est ajoutée à
une suspension de 1,25 g (0,032 mole) d'amidure de sodium dans 150 ml
d'ammoniac liquide au reflux. Au bout de 10 minutes, on ajoute
4,98 g (0,032 mole) d'iodure d'éthyle. Le mélange est agité
pendant 1,5 heure et on ajoute une quantité supplémentaire de 1,0 g
25 (0,0064 mole) d'iodure d'éthyle. On continue l'agitation pendant
30 minutes et du chlorure d'ammonium est ensuite ajouté pour
neutraliser tout anion. On laisse le mélange se réchauffer à la
température ambiante et on fait échapper l'ammoniac. On ajoute de
l'éther et le mélange est versé dans de l'acide chlorhydrique dilué.
30 La phase d'éther est séparée et la phase aqueuse est lavée à l'éther.
Les solutions dans l'éther rassemblées sont lavées successivement
avec une solution de bisulfite de sodium et d'eau salée, puis
séchées sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est
évapouré sous vide pour donner environ 7,4 g de résidu huileux jaune
35 contenant le 5-(p-chlorobenzoyl)- α -éthyl-1-méthylpyrrole-2-acétate
d'éthyle qui est utilisé tel quel dans la transformation suivante
à la forme acide.

- Un échantillon de 6,9 g du résidu huileux est dissous dans
30 ml d'éthanol et on ajoute 11,4 ml d'hydroxyde de sodium 1N. Le
40 mélange est chauffé au reflux pendant 1 heure. Le solvant est en-
suite évaporé sous vide et le résidu est réparti entre de l'éther et

de l'eau. La phase aqueuse est séparée et acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué. L'huile précipitée, qui est séparée, se cristallise par frottement pour donner un solide, l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)- α -éthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique, qui est recueilli et séché et fond entre 108 et 112°C. Après des recristallisations successives dans un mélange d'éther et de méthylcyclohexane, un mélange de benzène et hexane, le méthylcyclohexane et un mélange d'éther et d'hexane, le point de fusion est de 110 à 114°C.

Analyse, sur la base de $C_{16}H_{16}ClNO_3$:		C %	H %	N %
10	théorie	62,84	5,27	4,58
	trouvé	63,01	5,36	4,61

Exemple XXXVII

L'alcoylation et la transformation d'ester en acide de l'exemple XXXVI sont répétées à la différence qu'une quantité équivalente d'un ester d'alcoyle d'acide 5-(aroyl-1-méthylpyrrole-2-acétique approprié et une quantité équivalente d'un halogénure d'alcoyle approprié comme agent d'alcoylation sont employés pour donner les produits suivants :

- acide 5-benzoyl- α -(n-butyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique;
- 20 acide 5-(p-méthoxybenzoyl)- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique;
- acide 5-benzoyl- α -(n-propyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique et
- acide 5-(p-cyanobenzoyl)- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique.

Exemple XXXVIII

Les opérations d'alcoylation et de transformation de nitrile en acide des exemples XXXIV et XXXV, respectivement, sont répétées à la différence qu'une quantité équivalente d'un 5-aroyl-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile approprié et une quantité équivalente d'un halogénure d'alcoyle approprié comme agent d'alcoylation sont employées pour donner les produits suivants :

- 30 acide 5-(m-chlorobenzoyl)- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique;
- acide 5-(p-fluorobenzoyl)- α -éthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique;
- acide 5-(p-méthylbenzoyl)- α -éthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique;
- acide 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique et
- acide 5-(3'-chloro-4'-méthylbenzoyl)- α -éthyl-1-méthylpyrrole-2-
- 35 acétique.

Exemple XXXIX

5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile

A une suspension refroidie de 26,80 g (0,2 mole) de chlorure d'aluminium dans 110 ml de chlorure de méthylène, on ajoute

goutte à goutte 35 g (0,2 mole) de chlorure de p-chlorobenzoyl. Le mélange est ajouté goutte à goutte à une solution de 21,22 g (0,2 mole) de pyrrole-2-acétonitrile dans 125 ml de chlorure de méthylène qui est refroidie extérieurement avec un bain de glace et de chlorure d'ammonium. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes à 0°C puis versé dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué. Un solide précipite, à savoir le 5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile; qui est séparé par filtration, lavé avec du méthanol chaud et séché; il fond entre 203 et 205°C.

Exemple XL

Acide 5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétique

Une solution de 3,6 g (0,015 mole) de 5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile, 30 ml de solution d'hydroxyde de sodium 1N et 30 ml d'éthanol à 95 %, est chauffée au reflux et agitée pendant 6 heures. L'éthanol est chassé par évaporation sous vide. Le solide obtenu est dissous dans l'eau et la solution est débarrassée des insolubles par filtration. Le filtrat est acidifié avec de l'acide chlorhydrique dilué. Un solide blanc précipite, à savoir l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétique, qui est purifié par recristallisation dans un mélange d'acétone et d'eau à 1:1 et fond à 210°C.

Exemple XLI

Le procédé de l'exemple XXXIX est suivi pour préparer des 5-aroyle-1-R₁-pyrrole-2-acétonitriles dans lesquels R₁ est l'hydrogène; par exemple, en répétant cette opération à la différence qu'une quantité équivalente d'un chlorure de benzoyl approprié est utilisée à la place du chlorure de p-chlorobenzoyl employé dans cet exemple, on obtient comme produits respectifs les pyrrole-acétonitriles suivants :

- 5-benzoyl-pyrrole-2-acétonitrile;
- 5-(p-fluorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile;
- 5-(p-méthylbenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile;
- 5-(p-méthoxybenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile;
- 5-((3'-chloro-4'-méthylbenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile et
- 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile.

Exemple XLII

Le processus de l'exemple XL est répété en utilisant une quantité équivalente de chaque pyrrole-acétonitrile obtenu dans l'exemple XLI à la place du 5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-

acétonitrile pour donner, comme produits respectifs :

- acide 5-benzoyl-pyrrole-2-acétique;
 acide 5-(p-fluorobenzoyl)-pyrrole-2-acétique;
 acide 5-(p-méthylbenzoyl)-pyrrole-2-acétique;
 5 acide 5-(p-méthoxybenzoyl)-pyrrole-2-acétique;
 acide 5-(3'-chloro-4'-méthylbenzoyl)-pyrrole-2-acétique et
 acide 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétique.

Exemple XLIII

5-(p-chlorobenzoyl)-1-éthylpyrrole-2-acétonitrile

- 10 Un mélange de 24,4 g (0,1 mole) de 5-p-chlorobenzoyl-pyrrole-2-acétonitrile, 41,7 g (0,3 mole) de carbonate de potassium et 16,1 g (0,105 mole) d'iodure d'éthyle dans 300 ml de méthyléthylcétone est chauffé au reflux pendant une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans l'eau et extrait au
- 15 chloroforme. Les solutions organiques sont rassemblées, séchées sur du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est cristallisé dans le 2-propanol pour donner environ 13 g de solide brut. Le solide est sublimé pendant une nuit à 140°C et sous 0,025 mm de mercure. Le sublimé est successivement
- 20 recrystallisé dans le 2-propanol, le benzène et l'hexane pour donner le 5-(p-chlorobenzoyl)-1-éthylpyrrole-2-acétonitrile comme solide blanc fondant entre 145 et 147°C.

Analyse, sur la base de	$C_{15}H_{13}ClN_2O$	N %
	théorie	10,27
	trouvé	10,54

25

Exemple XLIV

Acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-éthylpyrrole-2-acétique

- 30 Une suspension de 3,52 g (0,013 mole) de 5-(p-chlorobenzoyl)-1-éthylpyrrole-2-acétonitrile dans 26 ml de solution d'hydroxyde de sodium 1N et 50 ml d'éthanol est chauffée au reflux pendant 6 heures. Le mélange est ensuite dilué avec de l'eau et refroidi. Un solide précipite; il est séparé par filtration et mis de côté. L'éthanol est chassé par évaporation du filtrat sous vide. Le précipité recueilli est ajouté au filtrat concentré et
- 35 le mélange est extrait avec du chloroforme. La phase aqueuse est séparée, acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué et le précipité obtenu (A) est recueilli par filtration et séché. La phase chloroformique est évaporée et le résidu est chauffé au reflux avec 12 ml de solution d'hydroxyde de sodium 1N et 24 ml d'éthanol
- 40 pendant 6 heures. L'éthanol est évaporé sous vide et la solution

- restante est diluée avec de l'eau et lavée au chloroforme. La solution aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué et le solide précipité (B) est recueilli et séché. Les deux échantillons de matière acide (A et B) sont rassemblés et recristallisés dans de l'isopropanol aqueux pour donner l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-éthylpyrrole-2-acétique sous la forme d'un solide blanc fondant entre 149 et 153°C.

Analyse, sur la base de $C_{15}H_{14}ClNO_3$		C %	H %	N %
10	théorie	61,75	4,83	4,80
	trouvé	61,78	4,94	4,96

Exemple XLV

- L'opération de N-alcoylation de l'exemple XLIII est suivie pour préparer des 5-aroyle-1- R_1 -pyrrole-2-acétonitriles dans lesquels R_1 est un alcoyle inférieur. Par exemple, en répétant
- 15 cette opération avec une quantité équivalente d'un 5-aroyle-pyrrole-2-acétonitrile N-non-substitué approprié et une quantité équivalente d'un halogénure d'alcoyle approprié comme agent de N-alcoylation, on obtient les produits respectifs suivants :
- 5-benzoyl-1-éthylpyrrole-2-acétonitrile;
- 20 5-(p-méthylbenzoyl)-1-(n-propyl)-pyrrole-2-acétonitrile;
- 5-(p-méthoxybenzoyl)-1-éthylpyrrole-2-acétonitrile et
- 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-1-(n-butyl)-pyrrole-2-acétonitrile.

Exemple XLVI

- L'opération de transformation de nitrile en acide de
- 25 l'exemple XLIV est répétée à la différence qu'une quantité équivalente de chaque acétonitrile obtenu à l'exemple XLV est employée comme acétonitrile de départ pour donner les produits respectifs suivants :
- acide 5-benzoyl-1-éthylpyrrole-2-acétique;
- 30 acide 5-(p-méthylbenzoyl)-1-(n-propyl)-pyrrole-2-acétique;
- acide 5-(p-méthoxybenzoyl)-1-éthylpyrrole-2-acétique et
- acide 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-1-(n-butyl)-pyrrole-2-acétique.

Exemple XLVII

- Les opérations d'alcoylation et de transformation des
- 35 exemples XXXIV et XXXV, respectivement, sont répétées à la différence qu'une quantité équivalente de chaque alcoylpyrrole-acétonitrile obtenu aux exemples XLIII et XLV est utilisée à la place de l'acétonitrile de départ employé dans l'exemple XXXIV,

1574570

et une quantité équivalente d'un halogénure d'alcoyle approprié est utilisée comme agent d'alcoylation, pour donner les produits respectifs suivants :

- acide 5-(p-chlorobenzoyl)- α -méthyl-1-éthylpyrrole-2-acétique;
- 5 acide 5-benzoyl- α -méthyl-1-éthylpyrrole-2-acétique;
- acide 5-(p-méthylbenzoyl)- α -éthyl-1-(n-propyl)-pyrrole-2-acétique et
- acide 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)- α -méthyl-1-(n-butylpyrrole)-2-acétique.

Exemple⁴ XLVIII

10 1-benzyl-5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile

- Une solution de 8,43 ml (0,0663 mole) de chlorure de p-chlorobenzoyl et 8,8 g (0,0663 mole) de chlorure d'aluminium dans 100 ml de 1,2-dichloroéthane est ajoutée à une solution de 13,0 g (0,0663 mole) de 1-benzylpyrrole-2-acétonitrile dans 50 ml
- 15 de 1,2-dichloroéthane à 5°C en une période de 5 minutes. Le mélange est agité pendant 15 minutes puis chauffé rapidement au reflux pendant 3 minutes. Le mélange réactionnel est versé dans un mélange de glace et d'acide chlorhydrique puis filtré. La phase aqueuse est séparée et lavée avec du chloroforme. Les solutions organiques
- 20 rassemblées sont lavées successivement avec une solution de N,N-diméthylaminopropylamine, de l'acide chlorhydrique dilué et de l'eau salée, puis séchées sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé et le résidu huileux est dissous dans un mélange de benzène et de méthylcyclohexane etensemencé avec des
- 25 cristaux de 1-benzyl-4-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile. Lorsque la cristallisation de cette dernière substance est terminée, la liqueur mère est filtrée et évaporée et le résidu est cristallisé dans le méthanol. Les cristaux ainsi obtenus sont
- 30 recristallisés dans le méthanol pour donner le 1-benzyl-5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile sous la forme d'un solide jaune, fondant entre 104 et 106°C.

Exemple XLIX

Acide 1-benzyl-5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétique

- Une suspension de 3,0 g (0,009 mole) de 1-benzyl-5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile dans 20 ml d'éthanol et
- 35 18 ml (0,018 mole) d'hydroxyde de sodium 1N est chauffée au reflux pendant 6 heures. Le mélange est dilué avec de l'eau et l'éthanol est évaporé sous vide. La solution est lavée avec du chloroforme et de l'éther et acidifiée avec de l'acide chlorhydrique
- 40 3N. Le solide précipité est recueilli et séché sous vide pour donner environ 2,8 g (rendement 91 %) d'acide 1-benzyl-5-(p-chloro-

benzoyl)-pyrrole-2-acétique sous la forme de cristaux blancs fondant entre 162 et 163°C.

Analyse, sur la base de $C_{20}H_{15}ClNO_3$		C %	H %	N %
théorie		67,70	4,56	3,96
trouvé		67,79	4,65	3,97

5

Exemple L

L'opération de l'exemple XLVIII est suivie pour préparer des 5-aroyle-1- R_1 -pyrrole-2-acétonitriles dans lesquels R_1 est le radical benzyle. Par exemple, en répétant cette opération avec
 10 une quantité équivalente d'un chlorure de benzyle approprié à la place du chlorure de p-chlorobenzoyl utilisé dans cet exemple, on obtient les produits respectifs suivants :

- 1-benzyl-5-benzoyl-pyrrole-2-acétonitrile;
- 1-benzyl-5-(p-bromobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile;
- 15 1-benzyl-5-(p-éthoxybenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile;
- 1-benzyl-5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile et
- 1-benzyl-5-(3',4'-diméthylbenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile.

Exemple LI

L'opération de transformation de nitrile en acide de
 20 l'exemple XLIX est suivie en utilisant une quantité équivalente de chaque acétonitrile obtenu à l'exemple L pour donner, comme produits respectifs, les acides 1-benzyl-5-aroyle-pyrrole-2-acétiques correspondants.

Exemple LII

25 Les opérations d'alcoylation et de transformation des exemples XXXIV et XXXV, respectivement, sont répétées, sauf qu'on utilise une quantité équivalente de 1-benzyl-5-aroyle-pyrrole-2-acétonitrile approprié et une quantité équivalente d'halogénure d'alcyle approprié comme agent d'alcoylation pour donner les
 30 produits respectifs suivants :

- acide 1-benzyl-5-(p-chlorobenzoyl)- α -méthyl-pyrrole-2-acétique;
- acide 1-benzyl-5-benzoyl- α -(n-propyl)-pyrrole-2-acétique;
- acide 1-benzyl-5-(p-bromobenzoyl)- α -éthyl-pyrrole-2-acétique;
- acide 1-benzyl-5-(p-éthoxybenzoyl)- α -méthyl-pyrrole-2-acétique;
- 35 acide 1-benzyl-5-(2',4'-dichlorobenzoyl)- α -éthyl-pyrrole-2-acétique et
- acide 1-benzyl-5-(3',4'-diméthylbenzoyl)- α -méthyl-pyrrole-2-acétique.

Exemple LIII5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile

On prépare une solution d'acylation par addition lente de 278 g (1,58 mole) de chlorure de p-chlorobenzoyle à 210 g (1,58 mole) de chlorure d'aluminium dans 750 ml de chlorure d'éthylène. La solution obtenue est ajoutée à une solution de 190 g (1,58 mole) de N-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans 750 ml de chlorure d'éthylène. La température est maintenue entre 20 et 22°C pendant l'addition et la solution est encore agitée à la température ambiante pendant 1 heure. La solution est ensuite chauffée rapidement entre 74 et 76°C et, à ce stade, il se produit un violent dégagement de gaz chlorhydrique. Cette température est maintenue pendant environ 5 minutes et la solution est refroidie rapidement et versée dans de l'eau glacée. Le produit est extrait au chlorure de méthylène et lavé à l'eau. La solution organique est ensuite agitée par secousses avec un excès d'une solution aqueuse de N,N-diméthylaminopropylamine, puis avec de l'acide chlorhydrique dilué en vue d'éliminer tout excès de chlorure de p-chlorobenzoyle. Après un lavage final à l'eau salée, la solution est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. La distillation du solvant laisse un résidu qui cristallise. La recrystallisation dans l'alcool méthylique donne le produit, 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile fondant entre 120 et 124°C. Après deux recrystallisations supplémentaires dans le méthanol, le point de fusion est de 127 à 131°C.

Exemple LIVAcide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique

Un mélange de 129 g (0,52 mole) de 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile et 88 g (1,1 mole) de solution d'hydroxyde de sodium à 50 % dans 800 ml d'éthanol et 500 ml d'eau est agité et chauffé au reflux pendant environ 18 heures avec un lent dégagement d'ammoniac. La solution est ensuite refroidie à environ 50°C et acidifiée en ajoutant 110 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est refroidi et le produit précipité, acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, est filtré et recrystallisé dans le méthanol et fond entre 193 et 195°C, en se décomposant. Une seconde récolte est obtenue après concentration de la liqueur mère pour un rendement total d'environ 67 % de la théorie.

Analyse, sur la base de	$C_{14}H_{11}ClNO_3$	N %
	théorie	5,05
	trouvé	5,06

Exemple LV5 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthyl-pyrrole-2-acétate d'éthyle

Une suspension de 55,4 g d'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthyl-pyrrole-2-acétique, 44 ml d'éthanol absolu, 1 g d'acide p-toluène-sulfonique et 650 ml de benzène, est chauffée au reflux avec élimination azéotropique d'eau pendant 7 heures. Le mélange réactionnel est filtré, lavé avec une solution de bicarbonate de sodium, séché sur du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu cristallin est recristallisé deux fois dans le cyclohexane pour donner le 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthyl-pyrrole-2-acétate d'éthyle sous la forme d'un solide jaune fondant entre 74 et 76°C.

Exemple LVI

Le processus de l'exemple LV est répété à la différence qu'une quantité équivalente d'isopropanol et de butanol normal est utilisée à la place de l'éthanol employé dans cet exemple pour donner les esters d'isopropyle et de n-butyle correspondants du 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthyl-pyrrole-2-acétate.

Exemple LVIIA - 1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle

450 ml de diazométhane dans l'éther (préparé à partir de 43 g (0,2 mole) de N-méthyl-N-nitroso-p-toluènesulfonamide par la méthode décrite dans "Organic Synthesis", Vol. IV, John Wiley et Fils, p. 250 à 252 (1963) sont ajoutées goutte à goutte à une solution refroidie de 18,1 g (0,13 mole) d'acide 1-méthylpyrrole-2-acétique dans 100 ml de méthanol anhydre en maintenant la température à environ 0°C. Lorsque le dégagement de gaz a cessé, le mélange est lavé trois fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, une fois avec une solution de chlorure de sodium saturée, et séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé en donnant environ 14,5 g d'un résidu huileux de 1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle qui est utilisé sans autre purification dans l'opération de l'exemple XLVII.

B - pyrrole-2-acétate de méthyle

Ce composé est obtenu en répétant l'opération de l'exemple LVII-A excepté qu'une quantité équivalente d'acide

pyrrole-2-acétique est utilisée à la place de l'acide 1-méthylpyrrole-2-acétique employé dans cet exemple.

Exemple LVIII

A - 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle

- 5 10,5 g de chlorure de p-chlorobenzoyl sont ajoutés goutte à goutte à une suspension refroidie de 8 g (0,06 mole) de chlorure d'aluminium dans 60 ml de chlorure de méthylène. La solution obtenue est ajoutée rapidement mais goutte à goutte à une solution de 7,6 g (0,05 mole) de 1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle dans 30 ml de chlorure de méthylène en maintenant la température en dessous de 10°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 minutes puis versé dans de l'acide chlorhydrique 3N, et le mélange obtenu est extrait avec de l'éther. L'autre fraction est lavée successivement avec de la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine, avec de l'acide chlorhydrique 3N et avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé sous vide et le solide obtenu, à savoir le 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle, est purifié par recristallisation dans le méthanol et fond entre 122 et 125°C.

B - 5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétate de méthyle

- 25 Ce composé est obtenu en répétant l'opération de l'exemple LVIII-A, excepté qu'une quantité équivalente de pyrrole-2-acétate de méthyle est utilisée à la place du 1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle employé dans cet exemple.

Exemple LIX

- 30 En répétant les opérations de l'exemple LVIII (A et B), sauf qu'une quantité équivalente d'un chlorure de benzoyl approprié est utilisée à la place du chlorure de p-chlorobenzoyl utilisé dans cet exemple, on obtient les produits respectifs suivants :

- 5-benzoyl-pyrrole-2-acétate de méthyle;
5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle;
5-(p-bromobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle;
5-(p-méthoxybenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle et
35 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétate de méthyle.

Exemple LX

5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétamide

Un mélange de 12,4 g (0,05 mole) de 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile et 8 g de solution d'hydroxyde de

sodium à 50 % dans 50 ml d'eau et 75 ml d'alcool méthylique est agité et chauffé au reflux pendant 45 minutes. Le solide obtenu est séparé par filtration de la solution chaude et recristallisé dans le diméthylformamide pour donner environ 8,5 g (62 %) de
 5 produit, à savoir le 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétamide fondant entre 250 et 253°C en se décomposant.

Analyse, sur la base de	$C_{14}H_{13}ClN_2O_2$	N %
	théorie	10,13
	trouvé	9,97

10

Exemple LXI

Le processus de l'exemple LX est suivi pour hydrolyser la fonction cyano des composés en question en une fonction amide (c'est-à-dire "R₂"). Par exemple, en répétant ce processus avec une quantité équivalente d'un 5-aryol-1-R₁-2-alcanonitrile comme
 15 matière de départ, on obtient les produits respectifs suivants :

- 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétamide;
- 5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétamide;
- 5-((3'-chloro-p-toluoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétamide;
- 5-(p-méthoxybenzoyl)-pyrrole-2-acétamide;
- 20 5-(p-chlorobenzoyl)-1-éthylpyrrole-2-acétamide et
- 1-benzyl-5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétamide.

Exemple LXII5-(p-chlorobenzoyl)-N-éthyl-1-méthyl-pyrrole-2-acétamide

Une suspension de 6,0 g (0,02 mole) de sel de sodium
 25 d'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique dans 100 ml de benzène anhydre est traité avec 2,1 ml (0,025 mole) de chlorure d'oxalyle dans 100 ml de benzène. Le mélange est agité pendant 3 heures, filtré, évaporé sous vide et le résidu est repris dans le benzène. Le mélange benzénique est versé dans 50 ml d'éthylamine
 30 à 70 % dans 200 ml d'eau. Ce solide précipité est filtré et séché. Le solide précipité donne environ 2,0 g de 5-(p-chlorobenzoyl)-N-éthyl-1-méthylpyrrole-2-acétamide sous la forme d'aiguilles blanches fondant entre 187 et 188°C.

Analyse, sur la base de	$C_{16}H_{17}ClN_2O_2$	C %	H %	N %
	théorie	63,05	5,62	9,20
	trouvé	63,06	5,61	9,14

35

Exemple LXIII5-(p-chlorobenzoyl)-N,N-diéthyl-1-méthylpyrrole-2-acétamide

A une solution de 6,1 g (0,02 mole) d'acide 5-(p-chloro-

benzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique dans 100 ml de chloroforme, on ajoute 3,8 ml (0,03 mole) de chlorure de thionyle. Le mélange est agité et chauffé au reflux pendant une nuit. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est ajouté rapidement à une solution
 5 de 22 ml de diéthylamine dans 50 ml d'eau tout en refroidissant extérieurement au bain de glace. On obtient un précipité solide de 5-(p-chlorobenzoyl)-N,N-diéthyl-1-méthylpyrrole-2-acétamide qui est recueilli et purifié par recristallisation dans le méthyl-
 10 cyclohexane (avec du charbon au stade de solution); il fond entre 82 et 85°C.

Analyse, sur la base de	$C_{18}H_{21}ClN_2O_2$	C %	H %	N %
	théorie	64,96	6,36	8,41
	trouvé	65,02	6,38	8,20

Exemple LXIV

15 En suivant les opérations respectives des exemples LXII et LXIII excepté qu'une quantité équivalente d'un acide 5-arylopyrrole-2-alcanoïque approprié ou d'un sel de cet acide et une
 20 quantité équivalente d'une alcoylamine primaire ou secondaire sont utilisées comme matières premières, on obtient les produits respectifs suivants :

- 5-benzoyl-N-éthyl-1-méthylpyrrole-2-acétamide;
- 5-benzoyl-N,N-diéthyl-pyrrole-2-acétamide;
- 1-benzyl-5-(p-chlorobenzoyl)-N-isopropyl-pyrrole-2-acétamide;
- 5-(p-toluoyl)-N,N-diméthyl-1-méthylpyrrole-2-acétamide;
- 25 5-(p-chlorobenzoyl)-1-éthyl-N-(n-butyl)-pyrrole-2-acétamide et
- 5-(p-chlorobenzoyl)-N-éthyl- α -méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétamide.

Exemple LXV

L'opération décrite par R. Jones et J. Lindner dans le "Canadian Journal of Chemistry", 18, 883 (1965), dans laquelle on
 30 fait réagir des N-alcoylpyrrole-2-carboxaldéhydes avec l'éthoxycarbonylméthylène triphénylphosphorane pour obtenir des 2-(1-alcoyl-2-pyrrolyl)-acrylates d'éthyle, est suivie pour préparer, comme produits respectifs, les dérivés 1-méthyle, 1-(n-butyle) et 1-iso-amyle du 2-(2-pyrrolyl)-acrylate d'éthyle.

35

Exemple LXVI

2-(1-méthyl-2-pyrrolyl)-propionate d'éthyle

Une solution de 62,4 g (0,35 mole) de 2-(1-méthyl-2-pyrrolyl)-acrylate d'éthyle dans 350 ml d'éthanol à 95 % est

hydrogénée dans un agitateur à secousses de Parr et utilisant 3 g d'oxyde de platine comme catalyseur. L'hydrogénation est poursuivie pendant une nuit sous une pression d'hydrogène de 0,224 kg/cm². Le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous vide. L'huile résiduelle jaune est dissoute dans l'éther et lavée successivement avec de l'acide chlorhydrique 3N, une solution saturée de bicarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium. La solution dans l'éther est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre. L'éther utilisé comme solvant est ensuite évaporé pour donner environ 42 g d'une huile claire, à savoir le 2-(1-méthyl-2-pyrrolyl)-propionate d'éthyle.

Exemple LXVII

5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionate d'éthyle

A une suspension de 26,6 g (0,2 mole) de chlorure d'aluminium dans 100 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 34,8 g (0,2 mole) de chlorure de p-chlorobenzoyl. La solution obtenue est ajoutée goutte à goutte à une solution de 36,8 g (0,2 mole) de 2-(1-méthyl-2-pyrrolyl)-propionate d'éthyle dans 100 ml de chlorure de méthylène tout en refroidissant extérieurement au bain de glace. Une fois l'addition terminée, le mélange réactionnel est agité pendant 10 minutes et versé dans de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué. Les deux fractions sont séparées. La fraction organique est lavée successivement avec de la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine, de l'acide chlorhydrique 3N, une solution saturée de bicarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium. La fraction organique est ensuite séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous vide. Un solide est cristallisé dans le résidu huileux obtenu et est isolé et purifié par recristallisation dans le méthanol; son point de fusion est de 71,5 à 73°C.

Exemple LXVIII

Acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionique

Une suspension de 8,0 g (0,025 mole) de 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionate d'éthyle dans 15 ml d'éthanol et 30 ml d'hydroxyde de sodium 1N est chauffée au reflux pendant 1 heure. L'éthanol est ensuite évaporé et la solution restante est versée dans de l'acide chlorhydrique dilué. Le précipité blanc obtenu est séparé par filtration et purifié par recristallisation dans l'alcool isopropylique et on obtient l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionique fondant entre 188 et 191°C.

Exemple LXIX

Les opérations successives des exemples LXVI, LXVII et LXVIII sont répétées à la différence qu'une quantité équivalente du dérivé 1-(n-butyle) et 1-(isoamyle) du 2-(2-pyrrolyl)-acrylate d'éthyle est utilisée initialement pour donner, comme produits respectifs :

- 2-(1-n-butyl-2-pyrrolyl)-propionate d'éthyle;
- 2-(1-isoamyl-2-pyrrolyl)-propionate d'éthyle;
- 5-(p-chlorobenzoyl)-1-n-butylpyrrole-2-propionate d'éthyle;
- 10 5-(p-chlorobenzoyl)-1-isoamylpyrrole-2-propionate d'éthyle;
- acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-n-butylpyrrole-2-propionique et
- acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-isoamylpyrrole-2-propionique.

Exemple LXX

A - Le processus d'acylation de l'exemple LXVII est répété à la différence qu'une quantité équivalente d'un 2-(1-alcyl-2-pyrrolyl)-propionate d'éthyle approprié et une quantité équivalente d'un chlorure de benzoyle approprié comme agent d'acylation sont employées pour donner comme produits respectifs :

- 5-(p-méthylbenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionate d'éthyle;
- 20 5-(p-éthoxybenzoyl)-1-n-butylpyrrole-2-propionate d'éthyle;
- 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionate d'éthyle;
- 5-(p-cyanobenzoyl)-1-isoamylpyrrole-2-propionate d'éthyle;
- 5-(p-méthylthiobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionate d'éthyle;
- 5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionate d'éthyle et
- 25 5-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionate d'éthyle.

B - Le processus de transformation d'ester en acide de l'exemple LXVIII est répété en utilisant une quantité équivalente de chaque propionate obtenu comme ester dans l'exemple LXX-A à la place de l'ester utilisé dans cet exemple pour donner, comme produits respectifs, l'acide 5-aryl-1-alcylpyrrole-2-propionique correspondant.

C - En utilisant une quantité équivalente de 5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionate d'éthyle à la place du 5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile dans le processus d'hydrogénation de l'exemple XXIV, on obtient comme produit le 5-(p-aminobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionate d'éthyle.

D - En répétant l'opération d'hydrolyse de l'exemple LXVIII avec une quantité équivalente de l'ester obtenu dans l'exemple

LXX-C à la place de l'ester qui y est utilisé, le produit obtenu est l'acide 5-(p-aminobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionique.

Exemple LXXI

Le processus décrit par Ceresole dans "Ber.", 17, 815, (1884) dans lequel des 1-aryl-1,3-butanédiones sont amenées à réagir avec l'acide nitreux pour donner les 1-aryl-1,2,3-butanetrione-2-oximes correspondantes, est suivi pour préparer, comme produits respectifs :

- 1-phényl-1,2,3-butanetrione-2-oxime fondant entre 130 et 131°C
 1-p-chlorophényl-1,2,3-butanetrione-2-oxime,
 1-p-méthylphényl-1,2,3-butanetrione-2-oxime et
 1-p-méthoxyphényl-1,2,3-butanetrione-2-oxime.

Exemple LXXII

A - 5-benzoyl-3-éthoxycarbonyl-4-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle

- Une solution de 71 g (0,37 mole) de 1-phényl-1,2,3-butanetrione-2-oxime dans 350 ml d'acide acétique cristallisable et 50 ml d'eau est ajoutée à 75,5 g d'acétonedicarboxylate de diéthyle dans 350 ml d'acide acétique cristallisable à 70°C. En même temps, un mélange de 73 g (1,12 mole) de poudre de zinc et 91,5 g (1,12 mole) d'acétate de sodium anhydre est ajouté par portions à une vitesse telle que la température soit maintenue près de 100°C. Une fois l'addition terminée (environ 45 minutes), le mélange est chauffé au reflux pendant 1 heure et versé dans de l'eau glacée. Le semi-solide brut obtenu est recueilli par filtration et recristallisé deux fois dans le méthanol pour donner le 5-benzoyl-3-éthoxycarbonyl-4-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle fondant entre 152 et 154°C.

Analysé, sur la base de	$C_{19}H_{21}NO_5$	C %	H %	N %
	théorie	66,46	6,16	4,08
	trouvé	66,50	6,20	4,17

- B - En répétant l'opération de l'exemple LXXII-A avec une quantité équivalente du dérivé 1-p-chlorophényle, 1-p-méthylphényle et 1-p-méthoxyphényle de la 1,2,3-butanetrione-2-oxime, on obtient comme produits respectifs les 5-aryl-3-éthoxycarbonyl-4-méthylpyrrole-2-acétates d'éthyle correspondants.

Exemple LXXIII

A - Acide 5-benzoyl-3-carboxy-4-méthylpyrrole-2-acétique

Un mélange de 3,4 g de 5-benzoyl-3-éthoxy-carbonyl-4-

méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle, 10 g de solution d'hydroxyde de sodium à 50 % et 10 ml d'eau est chauffé au reflux pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau et acidifié avec de l'acide chlorhydrique dilué. Le solide précipité
5 est recueilli par filtration, séché à l'air et recristallisé dans un mélange d'acétone et d'eau, pour donner comme produit l'acide 5-benzoyl-3-carboxy-4-méthylpyrrole-2-acétique sous la forme de cristaux blancs fondant entre 250 et 253°C.

B - L'opération d'hydrolyse de l'exemple LXXIII-A est
10 répétée à la différence qu'une quantité équivalente de chaque ester obtenu dans l'exemple LXXII-B est utilisée pour donner comme produits respectifs les dérivés 5-p-chlorobenzoyl, 5-p-méthylbenzoyl et 5-p-méthoxybenzoyl correspondants de l'acide 3-carboxy-4-méthylpyrrole-2-acétique.

15

Exemple LXXIVA - 5-benzoyl-3-carboxy-4-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle

Une solution de 8,0 g (0,028 mole) d'acide 5-benzoyl-3-carboxy-4-méthylpyrrole-2-acétique dans 80 ml de chlorure d'hydrogène éthanolique à 0,5 % est chauffée au reflux pendant 90 minutes. La solution est traitée au charbon, filtrée, et le filtrat
20 est évaporé sous vide pour donner un résidu cristallin de 5-benzoyl-3-carboxy-4-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle fondant entre 183 et 185°C.

B - Le processus de réestérification partielle de
25 l'exemple LXXIV-A est répété en utilisant une quantité équivalente des acides respectifs obtenus dans l'exemple LXXIII-B pour donner les 5-aryloyl-3-carboxy-4-méthylpyrrole-2-acétates d'éthyle correspondants, respectivement.

Exemple LXXV

30

A - Acide 5-benzoyl-4-méthylpyrrole-2-acétique

Une solution de 4,13 g (0,0131 mole) de 5-benzoyl-3-carboxy-4-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle dans 80 ml de quinoléine en présence d'une trace de chromite de cuivre est chauffée entre 180 et 183°C, pendant 5 heures. Le mélange est versé dans de
35 l'acide chlorhydrique dilué et extrait trois fois à l'éther. Les extraits à l'éther sont rassemblés et lavés successivement avec de l'acide chlorhydrique dilué, une solution de bicarbonate de sodium et de l'eau salée puis séchés sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé sous vide pour donner environ
40 4 g de 5-benzoyl-4-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle semi-solide.

qui est utilisé dans l'opération d'hydrolyse suivante sans autre purification.

- Le semi-solide total est dissous dans 20 ml d'éthanol et on ajoute 20 ml de solution d'hydroxyde de sodium 1N. Le mélange est chauffé au reflux pendant 30 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu est dissous dans l'eau et lavé à l'éther. La solution aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique dilué et le solide cristallin obtenu (1,6 g, rendement 50 %) est recueilli par filtration et séché à l'air. Le produit, à savoir l'acide 5-benzoyl-4-méthylpyrrole-2-acétique, est recristallisé trois fois dans un mélange d'acétone et d'eau avec traitement au charbon et fond entre 167 et 168°C.

- B - L'opération de l'exemple LXXV-A est répétée en utilisant une quantité équivalente des esters respectifs obtenus dans l'exemple LXXIV-B pour donner les dérivés 5-p-chlorobenzoyl, 5-p-méthylbenzoyl et 5-p-méthoxybenzoyl correspondants, respectivement, de l'acide 4-méthylpyrrole-2-acétique.

- C - Les esters d'alcoyles inférieurs des acides obtenus en A et B dans cet exemple, par exemple les esters d'éthyle, d'isopropyle et de n-butyle, sont préparés par des opérations d'estérification classiques en utilisant un alcool inférieur approprié.

- D - Des amides primaires, secondaires et tertiaires des acides obtenus en A et B de cet exemple sont préparés par des opérations classiques, par exemple par traitement avec du chlorure de thionyle puis contact du chlorure d'acide ainsi obtenu avec de l'ammoniaque, une alcoylamine inférieure primaire ou une alcoylamine inférieure secondaire et on obtient par exemple :

- 5-benzoyl-N,N-diéthyl-4-méthylpyrrole-2-acétamide;
5-(p-chlorobenzoyl)-4-méthylpyrrole-2-acétamide;
5-(p-méthylbenzoyl)-N-méthyl-4-méthylpyrrole-2-acétamide et
5-(p-méthoxybenzoyl)-N-éthyl-4-méthylpyrrole-2-acétamide.

Exemple LXXVI

A - 5-(p-chlorobenzoyl)-2,4-diméthylpyrrole-3-acétate d'éthyle

- A une solution de 29 g (0,17 mole) de chlorure de p-chlorobenzoyl et 28,0 g (0,15 mole) de 2,4-diméthylpyrrole-3-acétate d'éthyle dans 100 ml de sulfure de carbone, on ajoute 41,23 g (0,31 mole) de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange réactionnel est refroidi extérieurement avec un bain de glace. Le mélange est agité pendant 15 minutes, après quoi le solvant est versé par décantation et le solide restant est traité avec de la glace acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 3N. Le mélange acide est ex-

trait trois fois à l'éther. Les extraits d'éther rassemblés sont lavés successivement avec de la N,N-diméthyl-1,3-propanediamine, de l'acide chlorhydrique 3N et une solution saturée de chlorure de sodium. La solution est séchée sur du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous vide. Le solide restant est recristallisé dans le méthanol pour donner le 5-(p-chlorobenzoyl)-2,4-diméthylpyrrole-3-acétate d'éthyle fondant entre 126 et 129°C.

B - En répétant le processus de l'exemple LXXVI-A à la différence qu'une quantité équivalente d'un chlorure de benzoyle approprié est utilisée comme agent d'acylation, on obtient comme produits respectifs :

- 5-benzoyl-2,4-diméthylpyrrole-3-acétate d'éthyle;
- 5-(p-méthoxybenzoyl)-2,4-diméthylpyrrole-3-acétate d'éthyle;
- 5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-2,4-diméthylpyrrole-3-acétate d'éthyle et
- 5-(3'-chloro-4'-méthylbenzoyl)-2,4-diméthylpyrrole-3-acétate d'éthyle.

Exemple LXXVII

A - 5-(p-chlorobenzoyl)-4-méthyl-2-trichlorométhylpyrrole-3-acétate d'éthyle

A une suspension de 9,6 g (0,03 mole) de 5-(p-chlorobenzoyl)-2,4-diméthylpyrrole-3-acétate d'éthyle dans 75 ml d'éther on ajoute goutte à goutte 7,8 ml de chlorure de sulfuryle, en refroidissant extérieurement avec un bain de glace. La suspension obtenue est agitée à la température ambiante pendant 15 heures. Le solide blanc obtenu, à savoir le 5-(p-chlorobenzoyl)-4-méthyl-2-trichlorométhylpyrrole-3-acétate d'éthyle, est filtré et purifié par recristallisation deux fois dans le méthylcyclohexane et fond entre 133 et 137°C.

B - Une perchloration du groupement 2-méthyle dans les esters obtenus dans l'exemple LXXVI-B est effectuée en répétant l'opération de l'exemple LXXVII-A.

Exemple LXXVIII

A - Acide 5-(p-chlorobenzoyl)-4-méthyl-2-carboxypyrrole-3-acétique

Une solution de 1,0 g (0,0026 mole) de 5-(p-chlorobenzoyl)-4-méthyl-2-trichlorométhylpyrrole-3-acétate d'éthyle dans 10 ml de dioxane et 3 ml d'eau est chauffée au reflux pendant 3 heures. La solution obtenue est refroidie et extraite au chloroforme. La fraction organique est extraite avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est acidifiée avec de

l'acide chlorhydrique dilué et le précipité obtenu d'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-4-méthyl-2-carboxypyrrole-3-acétique est filtré et séché; il fond à 240°C.

- 5 B - L'opération de l'exemple LXXVIII-A est répétée en utilisant une quantité équivalente d'esters de 2-trichlorométhyle obtenus à l'exemple LXXVII-B pour donner, comme produits respectifs, les acides 5-aroyle-4-méthyl-2-carboxypyrrole-3-acétiques correspondants.

Exemple LXXIX

10 A - Acide 5-(p-chlorobenzoyl)-4-méthylpyrrole-3-acétique

Une solution de 1,4 g (0,004 mole) d'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-4-méthyl-2-carboxypyrrole-3-acétique dans 25 ml de quinoléine est chauffée pendant une nuit à 160°C sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est versé dans de la glace acidi-
15 fiée avec de l'acide chlorhydrique. Le mélange est extrait au chloroforme et la phase organique est extraite avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. La solution basique est acidi-
fiée avec de l'acide chlorhydrique dilué et le solide obtenu, à
savoir l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-4-méthylpyrrole-3-acétique, est
20 filtré et purifié par recristallisation dans l'alcool isopropylique et fond entre 145 et 147°C.

B - L'opération de décarboxylation de l'exemple LXXIX-A est répétée à la différence qu'une quantité équivalente des acides 2-carboxypyrrole-3-acétiques obtenus à l'exemple LXXVIII-B est
25 utilisée comme acide de départ, pour donner respectivement les acides 5-aroyle-4-méthylpyrrole-3-acétiques correspondants.

C - Des esters d'alcoyles inférieurs des acides obtenus en A et B dans cet exemple, par exemple les esters d'éthyle, d'iso-
propyle et de n-butyle, sont préparés par des opérations d'estéri-
30 fication classiques en utilisant un alcool inférieur approprié.

D - Des amides primaires, secondaires et tertiaires des acides obtenus en A et B dans cet exemple sont préparés par des opérations classiques pour donner, par exemple, les amides res-
pectifs suivants :

- 35 5 -(p-chlorobenzoyl)-4-méthylpyrrole-3-acétamide;
5-benzoyl-N-éthyl-4-méthylpyrrole-3-acétamide;
5-(p-méthoxybenzoyl)-N-n-propyl-4-méthylpyrrole-3-acétamide;
5-(2',4'-dichlorobenzoyl)-N,N-diéthyl-4-méthylpyrrole-3-acétamide.

Exemple LXXXA - 2-diméthylaminométhyl-1-benzylpyrrole

Une solution de 8,2 g (0,1 mole) de chlorhydrate de diméthylamine dans 8 ml de formaline est ajoutée goutte à goutte à 17,12 g (0,1 mole) de 1-benzylpyrrole. Le mélange est agité à la température ambiante jusqu'à ce que la dissolution se produise (environ 4 heures). La solution est versée dans une solution d'hydroxyde de sodium à 10 % puis extraite trois fois dans l'éther. Les fractions organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous vide. Le produit obtenu, à savoir le 2-diméthylaminométhyl-1-benzylpyrrole, est distillé sous pression réduite et bout à 73°C sous 0,025 mm de mercure.

B - Méthiodure de 2-diméthylaminométhyl-1-benzylpyrrole

Une solution de 100 g (0,47 mole) de 2-diméthylaminométhyl-1-benzylpyrrole dans 200 ml d'éthanol absolu est refroidie à 5°C. On ajoute goutte à goutte à cette solution 29,4 ml (0,47 mole) de iodure de méthyle. Un solide blanc précipite. La suspension est agitée jusqu'à ce que le précipité devienne si épais qu'une agitation supplémentaire soit impossible. Le solide, à savoir du méthiodure de 2-diméthylaminométhyl-1-benzylpyrrole, est séparé par filtration et séché sous vide.

C - 1-benzylpyrrole-2-acétonitrile

Une suspension de 88,9 g (0,25 mole) de méthiodure de 2-diméthylaminométhyl-1-benzylpyrrole est ajoutée à une suspension de 12,8 g (0,26 mole) de cyanure de sodium dans 40 ml de diméthylsulfoxyde. Le mélange est chauffé au reflux pendant 3 heures et l'agitation à la température ambiante est continuée pendant une nuit. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau et extrait 3 fois à l'éther. Les extraits d'éther rassemblés sont lavés à l'eau salée et séchés sur du sulfate de magnésium anhydre. L'éther utilisé comme solvant est évaporé sous vide pour donner environ 41 g d'un résidu huileux qui cristallise au repos. La recristallisation dans le méthylcyclohexane donne le produit, à savoir le 1-benzylpyrrole-2-acétonitrile fondant entre 62 et 63°C.

Exemple LXXXIA - Chlorure de 3-chloro-4-méthylbenzoyle

Ce composé est préparé en chauffant au reflux ensemble 30 g (0,175 mole) d'acide 3-chloro-4-méthyl-benzoïque et 85 ml

de chlorure de thionyle pendant environ 2,5 heures, après quoi le chlorure de thionyle en excès est chassé par distillation sous vide. Le chlorure d'aroyl obtenu comme produit, à savoir le chlorure de 3-chloro-4-méthylbenzoyle, distille entre 70 et 74°C sous 10,25 mm de mercure.

5 B - L'opération de l'exemple LXXXI-A constitue un procédé de transformation des dérivés de l'acide benzoïque en la forme chlorure d'acide correspondante. En suivant ce mode opératoire, excepté qu'une quantité équivalente d'acide benzoïque convenable-
10 ment substitué est employée initialement, on obtient les chlorures d'aroyl suivants :

Chlorure de 3,4-diméthoxybenzoyle;
chlorure de 3-bromo-4-chlorobenzoyle;
chlorure de 2,3,5-tribromobenzoyle;
15 chlorure de 3,4-diméthylbenzoyle;
chlorure de p-éthylbenzoyle;
chlorure de p-éthoxybenzoyle et
chlorure de p-méthylthiobenzoyle.

Exemple LXXXII

20 Des amides primaires, secondaires et tertiaires des acides obtenus aux exemples LXVIII, LXIX, LXX-B et LXX-D sont préparés par des réactions classiques avec de l'ammoniaque ou une alcoylamine ou dialcoylamine appropriée pour donner, par exemple, les amides respectifs :

25 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionamide;
5-(p-chlorobenzoyl)-1-n-butylpyrrole-2-propionamide;
5-(p-chlorobenzoyl)-1-isoamylpyrrole-2-propionamide;
5-(p-méthylbenzoyl)-N-éthyl-1-méthylpyrrole-2-propionamide;
5-(3',4',5'-triméthoxybenzoyl)-N,N-diéthyl-1-méthylpyrrole-2-
propionamide;
30 5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionamide et
5-(p-aminobenzoyl)-N-n-propyl-1-méthylpyrrole-2-propionamide.

Exemple LXXXIII

A - 1-benzyl-5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile

35 Une solution de 8,43 ml (0,067 mole) de chlorure de p-chlorobenzoyle et 8,8 g (0,067 mole) de chlorure d'aluminium dans 100 ml de 1,2-dichloroéthane est ajoutée à une solution de 13,0 g (0,067 mole) de 1-benzylpyrrole-2-acétonitrile dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane à 5°C en une période de 5 minutes. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes puis chauffé

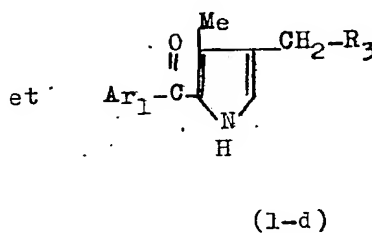
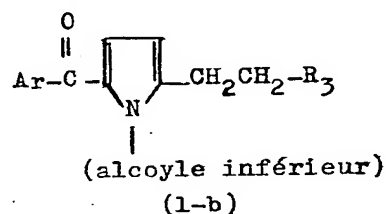
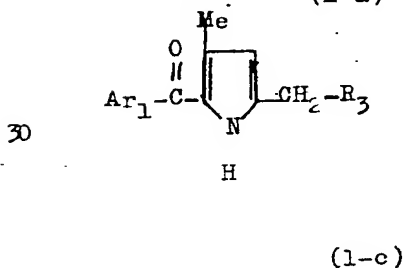
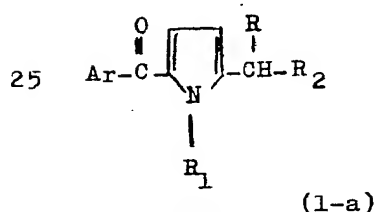
rapidement au reflux pendant 3 minutes. Le mélange est versé dans un mélange de glace et d'acide chlorhydrique puis filtré. La phase aqueuse est séparée et lavée au chloroforme. Les fractions organiques rassemblées sont lavées successivement avec une solution de N,N-diméthylaminopropylamine, de l'acide chlorhydrique dilué et une solution de sel puis séchées sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est évaporé pour donner un résidu huileux duquel le composé désiré est isolé par chromatographie sur colonne d'alumine neutre avec un mélange à 50-50 de benzène et d'éther comme solvant d'élution. L'évaporation de l'éluat donne le 1-benzyl-5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile sous la forme d'un solide jaune qui est recristallisé dans le méthanol et fond entre 106 et 108°C.

B - 1-benzyl-4-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile

La poursuite de l'élution de la colonne dans l'exemple LXXXIII-A avec de l'acétate d'éthyle, suivie de l'évaporation de l'éluat, donne une huile jaune qui cristallise dans un mélange de benzène et de méthylcyclohexane pour donner le 1-benzyl-4-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile sous la forme d'un solide blanc fondant entre 102 et 104°C.

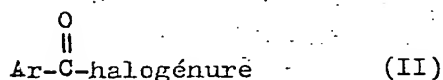
R E S U M E

Procédé de production d'un dérivé de 5-aroyle-pyrrole choisi dans le groupe de composés représentés par les formules :

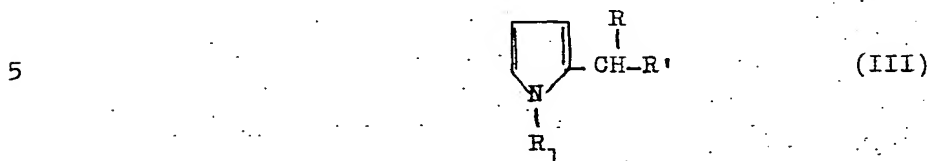


remarquable notamment par les caractéristiques suivantes, considérées séparément ou en combinaisons :

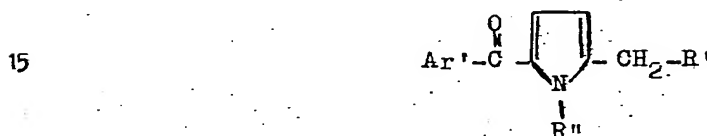
1 - On fait réagir (a) un composé de formule :



avec un composé de formule :



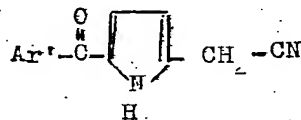
en présence d'un acide de Lewis et d'un solvant, R' étant un groupement cyano ou (alcoyle inférieur)-carbonyle, puis, si on le désire, le produit est transformé en acide carboxylique libre correspondant par hydrolyse et, dans le cas où on désire préparer des composés de formule (I-a) dans laquelle R est un alcoyle inférieur et R₂ est un groupement -CN, -COO-(alcoyle inférieur) ou -COOH, on effectue la C-alcoylation d'un composé de formule :



dans laquelle R' a la définition donnée ci-dessus, R'' est un alcoyle inférieur ou un benzyle et Ar' est un phényle ou un phényle substitué par un radical halo, alcoyle inférieur, alcoyle inférieur ou cyano, avec un halogénure d'alcoyle inférieur en présence d'une base forte; puis, si on le désire, le produit est hydrolysé en acide carboxylique libre correspondant; et dans le cas où on désire obtenir des composés dans lesquels R₁ est un alcoyle inférieur, Ar est identique à Ar', R est un alcoyle inférieur et R₂ est un groupement -CN ou -COOH, on effectue une C-alcoylation du produit, en utilisant dans

20

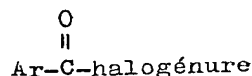
25



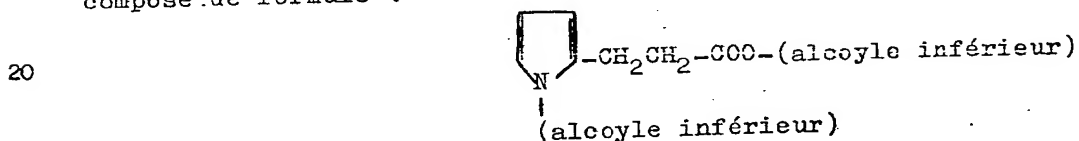
chaque cas un halogénure d'alcoyle inférieur en présence d'une base forte comme agent d'alcoylation, et, si on le désire, on hydrolyse

30

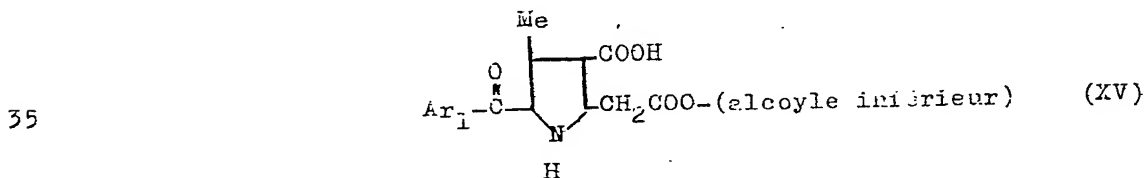
le produit en acide correspondant ; et dans le cas où Ar est un nitrophényle, et R₂ est identique à R', si désiré, on procède à l'hydrogénation catalytique de la fonction nitro pour donner le composé correspondant dans lequel Ar est un aminophényle et, au
 5 besoin, on hydrolyse le produit à la forme acide libre correspondante; et lorsque R₂ est -COOH, si on le désire, on stérifie celui-ci avec un alcool inférieur pour donner un composé dans lequel R₂ est -COO- (alcool inférieur) et lorsque R₂ est -CN, si désiré, on l'hydrolyse partiellement en amide correspondant dans lequel R₂
 10 est -CONH₂ ; et dans le cas où R₂ est -COOH, si on le désire, on le transforme en chlorure d'acide correspondant en faisant suivre une réaction du produit avec une alcoylamine inférieure ou une di- (alcoyle inférieur)-amine pour donner l'amide correspondant dans lequel R₂ est -CONH(alcoyle inférieur) ou -CON(alcoyle inférieur)₂
 15 ou (b) un composé de formule :



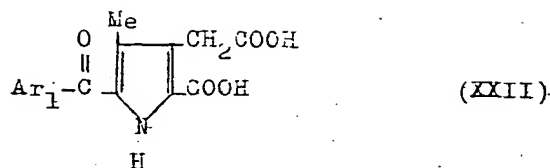
dans lequel Ar est différent d'un radical aminophényle, avec un composé de formule :



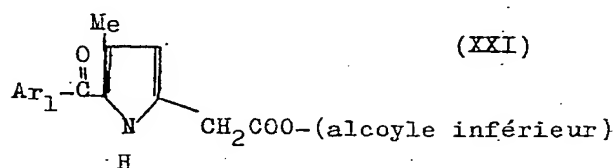
en présence d'un acide de Lewis et d'un solvant, et, au besoin, on hydrolyse l'ester obtenu pour donner l'acide libre correspondant de
 25 formule (1-b), et dans le cas où Ar est un nitrophényle, et R₃ est un groupement -COO-(alcoyle inférieur), si on le désire, on procède à l'hydrogénation catalytique de la fonction nitro pour donner le composé correspondant dans lequel Ar est un amino-phényle et, au besoin, on hydrolyse le produit à la forme acide libre ; et, en
 30 outre, si on le désire, on transforme cet acide en amide correspondant avec de l'ammoniac ou une alcoylamine inférieure appropriée ou une di-(alcoyle inférieur)-amine appropriée ou bien (c) et (d) le procédé consiste à décarboxyler un composé de formule :



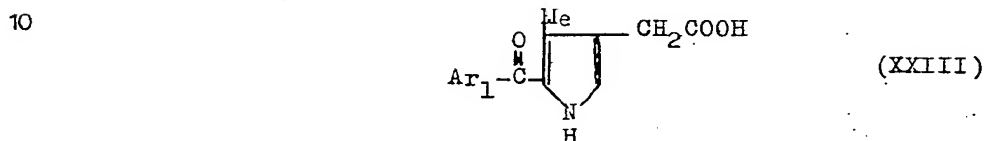
ou un composé de formule :



- 5 par chauffage dans un solvant organique basique pour préparer des composés de formules respectives :



et



- et, si on le désire, on hydrolyse le composé (XXI) en acide correspondant et, en outre, si on le désire, on estérifie ce produit ou composé (XXIII) avec un alcool inférieur ou on transforme ces acides en amides correspondants avec de l'ammoniac ou une alcoylamine inférieure ou une di-(alcoyle inférieur)-amine appropriée, et, on prépare les sels des acides de formules (1-a), (1-b), (1-c) et (1-d) par traitement avec une base appropriée.

- 20 2 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à faire réagir le N-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle avec le chlorure de p-chlorobenzoyl, en hydrolysant ensuite le produit en acide libre.

- 25 3 - Pour l'obtention de l'acide 5-(m-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à faire réagir le 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile avec le chlorure de m-chlorobenzoyl en hydrolysant ensuite le produit en acide libre.

- 4 - Pour l'obtention de l'acide 5-(o-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à faire réagir le 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile avec le chlorure d'o-chlorobenzoyl en hydrolysant ensuite le produit en acide libre.

- 5 - Pour l'obtention de l'acide 5-(2', 4'-dichlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à hydrolyser le

5-(2', 4'-dichlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile en acide libre.

6 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-bromobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à hydrolyser le 5-(p-bromobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile en acide libre.

7 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-fluorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à hydrolyser le 5-(p-fluorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile en acide libre.

8 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-méthoxybenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à hydrolyser le p-méthoxybenzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle en acide libre.

9 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-méthylbenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à hydrolyser le 5-(p-méthylbenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile en acide libre.

10 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à hydrolyser le 5-(p-nitrobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle en acide libre.

11 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-aminobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à hydrolyser l'éthyl-5-(p-aminobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile en acide libre.

12 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-cyanobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique le procédé consiste à hydrolyser le 5-(p-cyanobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle en acide libre.

13 - Pour l'obtention de l'acide 5-benzoyl-1-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à faire réagir le 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile avec le chlorure de benzoyle en effectuant ensuite l'hydrolyse du produit en acide libre.

14 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-α-méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à hydrolyser le 5-(p-chlorobenzoyl)-α-méthyl-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle en acide libre.

15 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-α-éthyl-1-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à hydrolyser le 5-(p-chlorobenzoyl)-α-éthyl-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle en acide libre.

16 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-éthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à hydrolyser le 5-(p-chlorobenzoyl)-1-éthylpyrrole-2-acétonitrile en acide libre.

17 - Pour l'obtention de l'acide 1-benzyl-5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétique, le procédé consiste à hydrolyser le 1-benzoyl-5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile en acide libre.

18 - Pour l'obtention du 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle, le procédé consiste à faire réagir le N-méthyl-

BAD ORIGINAL

pyrrole-2-acétate d'éthyle avec le chlorure de p-chlorobenzoyl.

19 - Pour l'obtention du 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle, le procédé consiste à faire réagir le 1-méthylpyrrole-2-acétate de méthyle avec le chlorure de p-chlorobenzoyl.

5 20 - Pour l'obtention du 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétamide, le procédé consiste à hydrolyser partiellement le 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile en l'amide correspondant.

10 21 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétique, le procédé consiste à hydrolyser le 5-(p-chlorobenzoyl)-pyrrole-2-acétonitrile en acide libre.

22 - Pour l'obtention du 5-(p-chlorobenzoyl)-N-éthyl-1-méthylpyrrole-2-acétamide, le procédé consiste à faire réagir l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique avec le chlorure d'oxa-
15 lyle, en faisant ensuite réagir le produit avec l'éthylamine.

23 - Pour l'obtention du 5-(p-chlorobenzoyl)-N, N-diéthyl-1-méthylpyrrole-2-acétamide, le procédé consiste à faire réagir l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétique avec le chlorure de thionyle en faisant ensuite réagir le produit avec la diéthylamine.
20

24 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionique, le procédé consiste à hydrolyser le 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-propionate d'éthyle en acide libre.

25 25 - Pour l'obtention de l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-4-méthylpyrrole-3-acétique, le procédé consiste à décarboxyler l'acide 5-(p-chlorobenzoyl)-4-méthyl-2-carboxypyrrole-3-acétique par chauffage dans la quinoléine.

26 - Pour l'obtention de l'acide 5-benzoyl-4-méthylpyrrole-2-acétique, le procédé consiste à hydrolyser le 5-benzoyl-4-méthylpyrrole-2-acétate d'éthyle en acide libre.
30

27 - Pour l'obtention du 5-(p-chlorobenzoyl)-1-méthylpyrrole-2-acétonitrile, le procédé consiste à faire réagir le 1-méthylpyrrole-2-acétonitrile avec le chlorure de p-chlorobenzoyl.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.